UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1974 - N° 166

L'ICTÈRE CHOLOSTATIQUE RÉCIDIVANT BÉNIN IDIOPATHIQUE CHEZ L'ENFANT

A propos de deux observations

THÈSE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 6 Juin 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gérard BRIS
né le 6 Mars 1947
à BOURG-SAINT-MAURICE (Savoie)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1974 - N° 166

L'ICTÈRE CHOLOSTATIQUE RÉCIDIVANT BÉNIN IDIOPATHIQUE CHEZ L'ENFANT

A propos de deux observations

LIBRAIRIE CLAUDE BERNARD

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Juin 1974

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gérard BRIS

né le 6 Mars 1947

à BOURG-SAINT-MAURICE (Savoie)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : Professeur J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : Professeur R. TOURAINE
- Secrétaire Général : M. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université

— Directeurs —

Grange-Blanche : Professeur D. GERMAIN
Alexis-Carrel : Professeur C. GIROD
Sud-Ouest : Professeur F. TOLOT
LYon-Nord : Professeur A. BERTOYE

Biologie humaine : Professeur J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Docteur A. MORGON (Maître de Conférences agrégé)

Sciences pharmaceutiques : Docteur M. CARRAZ (Maître de Conférences agrégé)

Sciences odontologiques : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education physique et sportive :
Président d'U.E.R. : Professeur R. GUILLET
Directeur : A. MILLON

Mathématiques : Professeur G. MAURY

Physique : Professeur M. DUFAY

Chimie et Biochimie : Professeur D. GAUTHERON

Sciences de la Nature : Professeur L. DAVID

Biodynamique et Psychopédagogie : Docteur R. FONTANGES (Maître de Conférences agrégé)

Institut Universitaire de Technologie n° 1 : Professeur B. POUYET

Institut Universitaire de Technologie n° 2 : J. GALLET (Directeur ENSAM)

Observatoire : Professeur J.H. BIGAY

Physique Nucléaire : Professeur A. SARRAZIN

Mécanique : Professeur J. MATHIEU

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD

U.E.R. LYON-NORD

Président du Conseil d'Unité : M. le Professeur BERTOYE André

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ALLEGRE G. (1)	Neurochirurgie
BERTOYE A.	Clinique des maladies infectieuses
BONAMOUR G.	Clinique ophtalmologique B
BRETTE R.	Hépato-gastro-entérologie
CHABAL J.	Chirurgie générale
CHATONNET J.	Physiologie B
DESPIERRES C.	Pneumo-phtisiologie
DORCHE J.	Matière médicale et législation Pharmacologie Biochimie
DUMONT M.	Clinique obstétrique
GAILLARD J.	O.R.L.
GARIN J.P. (1)	Parasitologie
GIRARD M.	Médecine interne - Clinique médicale D
GUINET P.	Clinique Endocrinologique
JAUBERT de BEAUJEU	Chirurgie infantile
JEUNE M.	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
LARBRE F.	Pédiatrie
LEJEUNE E.	Médecine générale et Thérapeutique
MARION P.	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PONT M.	Cardiologie - Séméiologie médicale
SOUSTELLE J.	Chirurgie générale
TRAEGER J.	Néphrologie

(1) Professeurs à titre personnel

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BERTRAND J.A.	Chimie Biologique
BETHENOD M.	Pédiatrie
DELAHAYE J.P.	Cardiologie
KALB J.C.	Pneumo-phtisiologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BANSSILLON V.	Anesthésiologie
	BOURRAT C.	Neurologie
	CHARVET F.	Gynécologie-obstétrique
	COEUR P.	Hémobiologie
	COURJON J.	Neuro-psychiatrie
	DELAYE	Cardiologie
	DUQUESNEL J.	Electro-radiologie
	FREDERICH A.	Pharmacologie
	GOUTELLE A.	Neuro-chirurgie
	HOCHMANN J.	Neuro-psychiatrie
	LAHNECHE B.	Biophysique
	MICHEL C.	Orthopédie - Traumatologie
	MIKAELOFF P.	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	MINAIRE Y.	Physiologie B
Melle	MOREAU N.	Histologie, Embryologie
	MOULIN G.	Dermato-vénéréologie
	de MOURGUES F.	Stomatologie
	NEIDHARDT J.P.	Anatomie et organogénèse
Melle	PINET A.	Electroradiologie
	REBOUD J.P.	Biochimie
	TOURNIAIRE J.	Endocrinologie
	VAUZELLE J.L.	Anatomie Pathologique
	VINCENT P.	Bactériologie
	VEDRINNE J.	Médecine Légale

AGREGE LIBRE

M.	SCHNEPP J.	Orthopédie et traumatologie

=========

Examinateurs de la Thèse:

Président: Monsieur le Professeur M. JEUNE

Assesseurs: Monsieur le Professeur F. LARBRE

Monsieur le Professeur M. BETHENOD

Monsieur le Professeur Agrégé M. DAVID

A ma Grand'Mère,

Dont le soutien fut si précieux durant toutes mes études.

A mes Parents,

A qui je dois tout.

A mes Beaux-Parents,

A mon Parrain,

Pour son exemple.

A ma Tante et à mon Cousin Jacques,

A Annie-Noëlle, Marie-Pierre et Marie-Christine,

AVEC TOUTE MON AFFECTION

A Nicole,

Avec tout mon Amour.

Et, à Frédéric

A tous mes Amis,

A notre bonne équipe de l'Internat de Vienne.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur M. JEUNE,

Pour le grand honneur qu'il nous fait en présidant cette thèse, dont il nous a inspiré le sujet.

Nous le prions d'être assuré de notre profonde gratitude, et nous lui rappelons notre respectueuse admiration.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur F. LARBRE,

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous confier une observation de son service,

Et nous l'assurons de nos respectueux sentiments.

Monsieur le Professeur M. BETHENOD,

Il a bien voulu siéger dans notre jury.

Nous lui demandons d'accepter nos sentiments de sincère reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a ainsi manifestée.

Monsieur le Professeur Agrégé M. DAVID,

Nous avons été très sensible à sa compréhension, et nous le remercions pour ses conseils et sa disponibilité.

Nous le prions de croire en notre sincère reconnaissance et en notre considération respectueuse.

A Madame le Docteur J. GILLY,

Nous la remercions pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée dans ce travail.

A tous nos Maîtres des Hôpitaux de Lyon.

A Monsieur le Docteur J. VIBERT,

Il a dirigé avec bienveillance nos premiers pas dans la pratique médicale.

Qu'il soit assuré de la fidélité de nos sentiments.

I N T R O D U C T I O N

- En 1959, W.H.J. SUMMERSKILL et J.M. WALSHE publient, à LONDRES, deux observations d'hyperbilirubinémie constitutionnelle de type obstructif, dont ils discernent l'originalité et qu'ils dénomment: "Ictère par obstruction intra-hépatique récidivant bénin". Cette nouvelle entité anatomo-clinique consiste en une succession d'ictères de type cholostatique, dont les tableaux clinique, biologique et histologique rétrocèdent totalement à la fin de chaque épisode. La maladie est bénigne, sans aucune atteinte hépatique chronique ou évolutive.

  L'année suivante, TYGSTRUP décrit le même syndrome chez deux garçons de quinze ans, originaires des Iles Faroes, le premier ictère apparaissant très tôt, respectivement à l'âge de deux ans et à l'âge de neuf mois. Cette deuxième publication annonce déjà deux constatations fréquentes sur le plan étiologique: le caractère familial et la survenue à un âge très jeune du premier épisode de cholostase.

  Depuis ces deux publications, on compte, dans la littérature, une soixantaine d'observations, et pour deux tiers des cas le syndrome de cholostase intra-hépatique récidivante bénigne idiopathique se révèle pendant l'enfance.

- Avec la présentation de deux observations personnelles, nous proposons de reprendre la description de ce nouveau syndrome chez l'enfant.

RAPPEL HISTORIQUE

Après l'observation princeps de SUMMERSKILL et WALSHE en 1959, et celle de TYGSTRUP en 1960, de nouvelles publications sont régulièrement présentées chaque année.

DE GROOTE, toujours en 1960, rapporte deux autres cas d'ictère cholostatique récidivant. Il les distingue de l'hépatite chronique, mais il les laisse quand même dans le groupe des hépatites.

En 1963, SCHAPIRO présente l'observation d'une malade suivie pendant trente-huit ans, depuis l'âge de trois ans, avec un nombre remarquable de vint-sept ictères. La même année, KÜHN observe ce nouveau syndrome chez deux frères.

En 1964, WILLIAMS s'intéresse particulièrement à l'épreuve d'élimination de la B.S.P. chez trois nouveaux cas masculins. Il propose en outre une origine congénitale pour ce syndrome.

W.H.J. SUMMERSKILL rapporte, en 1965, de la Mayo Clinic, une nouvelle observation, avec une malade âgée déjà de cinquante neuf ans lors de son premier ictère. En utilisant pour la première fois la microscopie électronique, il décrit des vésicules qui lui paraissent spécifiques du syndrome qu'il individualisa.

La même année, LEVY applique la méthode de reconstruction de BUYSSENS [1] pour l'étude histologique de son cas, et il en fait apparaître la différence entre la cholostase intrahépatique récidivante bénigne et les cirrhoses biliaires primitives. SPIEGEL, avec une jeune malade, montre l'intérêt de la cholestyramine dans le traitement des poussées d'ictère.

En 1966, DARNIS reprend le second malade étudié par DE GROOTE, DA SILVA présente les observations de deux frères, et ces auteurs font une description soigneuse des tableaux biologique et histologique, avec examen au microscope électronique.

D'autres cas familiaux sont découverts à la même époque, argumentant la théorie d'une origine congénitale pour le syndrome. Ainsi GOLDBERG, en 1967, décrit la maladie chez trois frères, BIEMPICA rapporte l'observation d'un malade originaire de l'île de CHIOS, où un cousin serait aussi atteint d'ictère récidivant bénin.

D'autre part, toujours la même année, STATHERS en Australie, et BERKOWITZ aux Etats-Unis rapprochent, dans chacune de leurs observations, le syndrome de cholastase récidivante bénigne et la cholastase récidivante gravidique.

En 1967, MARTONI décrit la maladie chez une petite fille de dix-huit mois, en la distinguant de tous les autres ictères chroniques du jeune enfant.

En 1968, HECHT constate, chez deux soeurs, une cholostase récurrente gravidique pour la première, et une cholostase récurrente bénigne pour la seconde. La même année, un cas japonais est publié par ITOH chez un jeune garçon.

On s'aperçoit que la maladie est décelée de plus en plus à un âge très jeune, et la publication faite par AAGENAES en est le meilleur exemple, puisque le diagnostic est porté dès la période néonatale, se faisant notamment avec l'hépatite néonatale. D'autre part,en présentant seize cas issus d'un ancêtre commun, cet article illustre encore le caractère familial du syndrome.

Toujours en 1968, STARK décrit la cholostase récidivante bénigne chez une fillette de sept ans, dont le premier ictère était apparu dès l'âge de dix-sept mois.

En 1969, ROTTHAUWE rapporte encore trois cas pour lesquels la cholostase se manifeste dès la première enfance, et avec un caractère familial pour deux d'entre eux. La même année, TYGSTRUP complète sa première étude en ajoutant trois nouveaux cas.

En 1970, JANSSENS et RUYMANN présentent les observations de deux fillettes âgées de quatorze ans. Chez la malade de JANSSENS l'ictère est observé dès l'âge de huit mois, chez celle de RUYMANN seulement à l'âge de huit ans, mais la cholostase se manifestait déjà depuis l'âge de trois mois par des épisodes de prurit récidivant.

En 1971, OZSOYLU, à ANKARA, décrit aussi un cas chez un garçon de sept ans.

En 1972, chacun apportant une nouvelle observation, HOPWOOD s'intéresse à l'aspect histologique du syndrome, STIEHL à la thérapeutique par le phénobarbital, et HAAS propose une théorie autoimmune.

La même année, VACHON et coll. publient la première observation lyonnaise, chez un homme de quarante-deux ans, ayant présenté quatre ictères depuis l'âge de seize ans.

En 1973, BEAUDOIN ajoute trois nouveaux cas et fait une revue du syndrome en chiffrant la fréquence de ses principaux caractères. Enfin, on relève dans la littérature, un article de LESSER qui rapporte aussi trois cas et souligne encore le caractère familial du syndrome.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

CAS n° 1

Enfant R... Bernadette, née le 1.4.56. Entre dans le Service du Pr JEUNE le 1.10.65.

ANTECEDENTS :-Héréditaires : . Père âgé de 39 ans, taille de 1,75 m.

Mère âgée de 34 ans, taille de 1,59 m, en bonne santé et non consanguins.

. Pas de notion d'ictère familial récidivant.

- *Collatéraux :* . Trois soeurs. Chez deux d'entre elles on note un eczéma ou des bronchites asthmatiformes.

. Deux frères: l'un est asthmatique.

- *Personnels :* . Naissance normale, avec une présentation céphalique et un poids de 3010 gr, au terme d'une grossesse normale.

. Développement psychomoteur: position assise à 6 mois; tenue debout à 14 mois, marche à 15 mois.

Le premier mot est dit à 18 mois.

. Les maladies contagieuses de l'enfance ont été: la varicelle à 6 mois, la coqueluche à 2 ans, suivie de la rubéole, les oreillons à 6 ans.

. Des otites fréquentes et des angines ont motivé une adénoïdectomie et une amygdalectomie à l'âge de 4 ans.

. Les vaccinations habituelles ont été faites, sauf le B.C.G.

. A part ces vaccinations, on ne note enfin aucune injection médicamenteuse.

HISTOIRE DE LA MALADIE

1er épisode

En 1962, *à l'âge de 6 ans*, on constate un virage de la cuti-réaction qui motivera une mise au repos pendant un an, sans traitement médicamenteux. La même année, survient le premier ictère, alors qu'on signale dans le village d'autres cas, et que sa propre soeur avait présenté un ictère de courte durée quelques jours avant. Les urines sont foncées, les selles décolorées; il existe une hépatomégalie. Une corticothérapie est instituée (3 comprimés de décadron par jour) et l'ictère régresse en trois semaines.

2ème épisode : six mois plus tard, en 1963, l'ictère récidive avec les mêmes signes d'accompagnement. Il est cependant moins important.

3ème épisode : En 1964, une nouvelle rechute n'inquiète pas les parents.

4ème épisode: en août 1965, apparaît un ictère prurigineux, avec des selles décolorées et de fréquentes douleurs au niveau de l'hypocondre droit. L'enfant est encore mise sous corticothérapie (15 mg de Cortancyl) durant 8 jours.

Le 1er Octobre 1965, elle est hospitalisée dans le Service du Pr JEUNE, à l'âge de 9 ans 1/2.

- *A l'examen clinique:* Poids: 30,1 kg. Taille : 139 cm. Apyrexie.

On relève la notion d'un amaigrissement récent, d'une anorexie lors des poussées d'ictère. On constate une hépatomégalie à trois travers de doigt, un peu dure, et une splénomégalie. Le reste de l'examen clinique est normal.

- *Examens biologiques :* VS à 31 %.

. Hémogramme (le 1.10.65):

GR = 5.310.000/mm3 - Hb = 12,9 g % /ml - GB = 4.900 /mm3

PN = 57 % - PE = 1 % - L = 59 % - MM = 18 % - M = 5 %

Plaquettes = 106.000.

. Absence de *sels* biliaires et de *pigments biliaires dans les urines*.

. Bilirubine	Totale	Conjuguée	Libre (en mg °/₀₀)
le 1.10	40	4	36
le 6.10	32	16	16
le 12.10	16	traces	16
le 20.10	8	0	8

. Cholestérolémie (le 1.10.65) = 2,35 g °/₀₀

. Epreuve à la B.S.P. :

Courbe régulière. Cléarance de la B.S.P. diminuée : K = 0,081

(K normale = 0,145 ± 0,003)

. Le bilan enzymatique hépatique (1.10.65) montre une augmentation des S.G.O.T. et de la L.A.P.

1-6 diphosphofructaldolase = 5,4 mui/ml		(Normale jusqu"'à 6)
lacticodéshydrogénase =	106	180
leucine aminopeptidase =	6175	22
sorbitoldeshydrogénase =	< 1	1,2
transaminales: S.G.O.T. =	43,4	20
S.P.G.T. =	9,6	13

. Les tests hépatiques de floculation (4.10.65)

Mac Lagan < 1 - Floculation = 0

Rouge colloïdal + - Hanger +

. L'électrophorèse des protéines sériques (4.10.65) montre une forte élévation des α_2 globulines.

Protéines totales = 66 g °/₀₀

Sérumalbumine = 41 % α_1 globulines = 7 % α_2 globulines = 21 %

β globulines = 14 % γ globulines = 17 %

. A l'immunoélectrophorèse (4.10.65) on note une légère élévation des α_2 et des β_2 M. globulines. Le complément est normal.

. Le bilan d'hémolyse (1.10.65):

1. Tests généraux: Hématocrite : 37 %

Réticulocytes = 7.000 - Bilirubinémie = 45 mg °/₀₀

BC = 30 - BL = 15

2. Résistance globulaire:

= osmotique = hémolyse initiale = 4,3

totale = 2,8

moyenne = 3,5

= acide (test de CROSBY) : négative.

3. Tests immunologiques = autoagglutination à froid: négative

isoagglutination des hématies trypsinées : négative.

4. Tests métaboliques: glutathion réduit = 53 mg % ml de GR (N = 74 ± 10)

stabilité du GSH = 45.

5. Examen de l'hémoglobine : Hb alcalino résistante autour de 0.

Conclusion : anémie modérée, sans réticulocytose. Hyperbilirubinémie par bilirubine conjuguée. Résistances osmotiques non modifiées. Absence d'auto-anticorps. Taux de G.S.H. non significativement abaissé.

. Bilan de coagulation (8.10.65):

Lacet négatif. Temps de saignement = 2'.

Plaquettes = très légèrement diminuées en nombre, souvent assez grosses.

Temps de coagulation : incipiens = 7'30 - Terminal: 9'30.

Rétraction du caillot: normale - Fibrinolyse: négative.

Temps de HOWELL : 2'30 (témoin = 2'20).

Temps de QUICK = 15" (Témoin = 15"). *Taux de Prothrombine = 100 %.*

Consommation de prothrombine = temps de QUICK du sérum après
5 heures = 18"
après 24 heures = 45"
après 46 heures = 35".

Fibrinogène = 3,8 g °/₀₀

Temps de thrombine = 18" (témoin = 17")

Le test à l'héparine montre une coagulation normale.

Thromboélastogramme : valeurs normales

r = 22	16
k = 10	7
Emx =178	130
TEmx = 80	80

Conclusion : Trouble de la consommation de la prothrombine, avec allongement modéré de r + k du thromboélastogramme.

. Bilan du cuivre (le 8.10.65):

cuivre sérique = 200 µg % ml (Normale : de 85 à 135) augmenté

coeruloplasmine = 47 mg % ml (Normale : 35± 5)

cuivre urinaire = 90 µg %, soit 54 µg/jour (Normale)

. Chromatographie des acines aminés (4.10.65) : normale.

. Anticorps antinucléaires = négatif (18.10.65). Absence de cellules L.E. (15.10.65).

- *Examens radiologiques:*

. Un transit gastroduodénal est pratiqué le 14.10.65 (Dr BERAUD): bulbe et cadre duodénal normaux. Gros plis verticaux au niveau du cardia sans malposition cardiotubérositaire.

. Biligraphie le 20.10.65:

1er temps, d'élimination rénale: bassinet et calices dessinés au niveau du rein droit.

2ème temps, d'élimination biliaire: grosse vésicule bien dessinée, voies biliaires normales.
Pas de calcul visible.

- *Un traitement corticoïde* (Cortancyl à la dose de 1,2 mg/kg) sera poursuivi durant 4 mois, jusqu'en février 1966.

- *La régression de l'ictère* se fait *en un mois*, avec disparition de la splénomégalie et de l'hépatomégalie. On note qu'elle a débuté avant l'institution du traitement.

5ème épisode : en juillet 1966, apparaît une nouvelle poussée d'ictère, avec hépato et splénomégalie. Elle est traitée par corticothérapie et cède en 3 mois.

Une deuxième hospitalisation, le 9.1.67, est motivée par la découverte d'une scoliose dorsale droite, *en période de rémission de l'ictère*.

L'enfant est alors âgée de 10 ans et 9 mois. P = 34,4 kg - T = 148 cm.

. *L'examen clinique* est normal. La puberté est amorcée. Le foie est perçu à bout de doigt, pas la rate.

. *Un contrôle biologique* est alors pratiqué (le 13.1.67).

- Enzymes hépatiques : normaux

  1-6 diphosphofructaldolase = 4 mui/ml

  LDH = 182 - Leucine Amino Peptidale = 17

  SGOT = 9,5 S.G.P.T. = 2,4

- Electrophorèse sérique : normale. Avec une protéinémie de 75 g/l.

  Albumine = 54 % - α_1 = 4 - α_2 = 12

  β_1 = 12,5 - γ_1 = 17,5

- Bilan d'hémolyse: entièrement normal.

- Bilan de coagulation (le 18.1.67): sensiblement normal.

  On relève un temps de QUICK à 18" (témoin = 16" 1/2). Taux de prothrombine = 82 %, et une augmentation du fibrinogène à 6,7 g % avec l'Emx augmenté à 400 au thromboélastogramme.

6ème_épisode_

Il survient pendant le séjour de l'enfant au Centre LIVET pour sa scoliose. On note la coexistence de trois autres cas d'ictère dans l'établissement, celui de Bernadette survenant en second.

L'enfant est alors reprise dans le Service du Pr JEUNE, le 25.11.67.

Elle est âgée de 11 ans 7 mois. P = 36,4 kg - T = 156 cm.

L'ictère a débuté dans un contexte de céphalées frontales, un léger malaise digestif, sans prurit, d'abord conjonctival, puis cutanéo-muqueux.

Les selles se décolorent et les urines sont foncées.

- *A l'examen clinique :* le pouls est à 64. L'auscultation cardiopulmonaire est normale. L'hépatomégalie est très ferme, débordant d'une main. Il n'y a pas de splénomégalie.

- *Examens biologiques:*

. VS = 17 %.

Ionogramme normal et hémogramme normal (le 27.11.67)/

. Bilan phosphocalcique : Calcémie = 105 mg °/₀₀ - Phosphorémie = 44 mg °/₀₀.

Phosphatases alcalines = 8,8 u. Bodansky (normale inférieur à 6).

. Dans les urines, *Sels et Pigments Biliaires* +++ (le 25.11.65). Cytochimie normale.

. Bilirubinémie : de type mixte.

	Totale	Conjuguée	Libre (en mg °/₀₀)
le 20.11.67	88	20	68
le 27.11.67	45	25	20
le 7.12.67	30	19	11
le 18.12.67	17		
le 26.12.67	12,5	0	12,5

. Taux de prothrombine = 100 % (le 27.11.67).

Au thromboélastogramme E mx = 212 (Normale = 130), mais les autres valeurs du bilan de coagulation sont normales (le 30.11.67).

- Enzymes hépatiques (le 28.11.67) normales.

- Tests hépatiques de floculation (le 27.11.67): Mac Lagan +, Hanger +, Rouge colloïdal +.

- Electrophorèse des protéïnes sériques: augmentation des α_2 globulines.

  Le 27.11.67 : protidémie : 84 g/l.

  Albumine = 46 °/₀ - globulines : α_1 = 5 % - α_2 = 17 % - β= 17 % γ = 15 %

  Le 5.1.68:

  Albumine = 67 % α_1 = 4 - α_2 = 13 - β= 17 - γ = 13

- Immunoélectrophorèse : Petite diminution des IgG = 650 mg % (800< N < 1800)
  (le 5.1.68) IgA = 120 (120 <N < 250) - IgM = 100 (60 < N < 150).

- Amylasémie = 90 u S

  amylasurie = 304 (le 27.11.67)

- Ammoniémie = 0,31 mg °/₀₀ . Témoin = 0,37 (le 30.11.67).

- Recherche de cellules L.E. et des anticorps antinucléaires négative.

- Réaction de PAUL et BUNNEL négative au 1/40ème (le 30.11.67).

- *Après un mois d'évolution:*

  l'enfant, ayant été traitée par corticothérapie, la disparition de l'ictère a été assez lente. Elle garde un subictère conjonctival et l'on perçoit encore le foie à un travers de doigt. La rate n'est toujours pas perçue. L'enfant repart au Centre LIVET le 8.1.68.

7ème_épisode : nouveau séjour dans le service du Pr JEUNE, le 4.8.70.

L'enfant est adressée par le Centre LIVET pour une nouvelle poussée d'ictère, apparue depuis une quinzaine de jours, accompagnée d'un léger prurit, de céphalées, de douleurs abdominales et de selles diarrhéïques. Mais il n'y a pas de vomissements, ni d'urticaire.

- *A l'examen clinique*, pour un âge de 14 ans et 4 mois, on remarque une *grande taille:* T = 168,5 cm (+ 2,3 D.S.), P = 49 kg (-0,25 D.S.)

On retient aussi une certaine arachnodactylie, une déformation des orteils, un palais creux. L'enfant porte un corset plâtré pour sa scoliose opérée le 26.1.70 au Centre LIVET. L'ictère a foncé, est prurigineux. On remarque enfin une *bradycardie* à 54. Le fond d'oeil est normal, ainsi que les radiographies du crâne.

- *Examens biologiques :*

. VS : 25 % (le 24.7.70)

. Les hémogrammes (4.8.70 et 19.9.70) sont sensiblement normaux, de même que les ionogrammes (14.8.70 et 19.8.70). Pas d'albuminurie.

. Les examens cytochimiques des urines sont normaux (4.8, 13.8 et 19.9.70).

. Bilirubine :

	Totale	Conjuguée	Libre en mg °/₀₀
21.7.70	33,5	41,5	8
24.7	86	34	54
4.8	77	54	23
19.8	48	26	22
26.8	46	24	22
29.9	5	0	5

Dans les urines :	*Sels et*	*Pigments Biliaires*
21.7.70	0	++
24.7	+	++
5.8	++	+++
26.8	0	++

. Les phosphatases alcalines

24.7.70 ⟶	16 unités Bodansky (N inférieur à 6)
4.8	11,2
26.8	10,3
21.9	2,6

. Cholestérolémie = 1,90 g °/₀₀ (le 24.7.70).

. Taux de prothrombine = 100 % (le 24.7 et le 4.8.70).

. Epreuves à la B.S.P.

temps	le 5.8.70	le 19.8.70	épreuve prolongée, le 19.8.70	
0		90 mg °/₀₀		
5 mn	70	72	5 H →	25
10	61	57	6 H	24
15	54,5	48	7 H	24
20	52	38	8 H	24
45 mn →	38 →	29	12 H	22
90	37,5	27	16 H	19
120	37	28	20 H	15
180 mn	36,5	26	24 H	13
3 H 30	36	26		
4 H	33	25	Il n'y a pas de remontée P_2.	
Clearance	K = 0,026	0,046		

. Tests hépatiques de floculation:

	Mac Lagan	Hanger	Rouge colloïdal
le 4.8.70	-	-	-
14.8	-	+	-
19.8	-	+	-

. Les enzymes hépatiques:

	le 24.7.70	le 4.8.70	Normale < à
1-6 diphosphofructaldolase	5,2	4,2	6
Sorbitol deshydrogénase	0,8	0,8	1,2
Leucine aminopeptidase	68		22
Lacticodeshydrogénase	207	192	180
S G O T	24	42	19
S G P T	12	21	17

. La recherche de *l'antigène Australien* est négative (le 24.7.70).

. Bilan enzymatique globulaire (le 6.8.70): les activités sont normales.

	Activité	valeurs normales
Hexokinase	3,1	2,2 ± 0,85
Glucose-Phosphate isomérase	109	99 ± 17
Glyceraldéhyde 3 Phosphate Deshydrogénase	342	342 ± 95
3 Phospho Glycérolkinase	744	554 ±115
Pyruvatekinase	44	43 ± 15
Glucose 6 Phosphate deshydrogénase	20	15,9 ± 3
6 Phosphogluconate deshydrogénase	14	12 ± 4
Glutathion Réductase	12	13 ± 4

. L'électrophorèse des protéïnes sériques (le 4.8.70) montre une nette augmentation des α_2 globulines.

Albumine = 48 % - Globulines : α_1 = 2 - α_2 = 16 - β = 17 - γ= 17.

. Immuno électrophorèse (le 5.8.70):

	aire normale	valeur moyenne
IgA = 124 mg %	120-250	185
IgG = 740	800-1800	1300
IgM = 134	60-150	110

. Les immunoglobulines sont qualitativement normales.

. Les autres fractions: β_1 AC présente

α_2 globulines très fortement augmentées, surtout l'haptoglobine

α_1 antitrypsine et orosomucoïde un peu élevées.

. Chromatographie des acides aminés

Sanguins (le 12.8.70) et *Urinaires* (le 17.8.70) : normales.

Hydroxyproline	0,48 mg%	0,7
Ac.Aspartique	0,12	14
Théonine	1,49	48
Sérine	1,19	71
Glutamine	16,5	85
Ac.Glutamique	1,47	12
Proline	1,74	0,9
Citrulline	0,48	
Glycine	1,39	145
Alpha Alanine	2,21	13
Ac.Alpha Amino butyrique	0,24	0,9
Valine	2,68	7
Cytine	0,33	2,8
Methionine	0,12	7
Taurine		139
Isoleucine	0,81	19
Leucine	1,63	13
Tyrosine	1,12	21
Phenylalanine	1,19	41
Ethanolamine	0,38	
Ornithine	1,47	3
Lysine	3,79	28
Histidine	1,68	165
Arginine	1,47	6
1 Methyl Histidine		101
3 Methyl Histidine		13

. Chromatogramme des acides phénoliques de l'urine (le 1.9.70)

Chromatogramme d'aspect normal. On note la présence d'une forte tache d'acide 3 hydroxy 4 methoxyphényl hydracrylique, métabolite de certains composés flavoniques comme l'hespérétol, apportés sous forme alimentaire ou de médicaments.

. Recherche de Mélanurie (8.8.70): négative

sur culot de centrifugation, par le test au réactif de FEHLING, par le test au réactif de THORMÄLEN.

. Galactosurie provoquée: négative (le 19.8.70).

. Oestrogènes urinaires, en 24 H = 7,35 µg (le 18.9.70).

et frottis vaginal = cytologie de caractère intermédiaire, avec des groupements qui évoquent une imprégnation androgénique surajoutée; déficit oestrogénique moyen.

. Hormone de croissance plasmatique, par l'épreuve d'Arginine + Insuline (le 26.8.70)

temps	ng/ml	NEFA
1 H 30	< 0,5	260
0	1,5	150
20 mn	3,5	135
40	31	115
60	40	125
90	30	150
120	13	170

. Bilans de coagulation

	le 5.8.70	Le 7.9.70
Lacet	négatif	négatif
T.S.	2'30	2'
Plaquettes	189.000	191.000
T.C. inc.	5'	7'30
T.C. term.		11'
Rétraction du caillot	normale	normale
Fibrinolyse	négative	négative
Temps de HOWELL	2'45 (t=2')	3' (témoin 2')
Taux de Prothrombine	70 %	95 %
Temps de QUICK	23"1/2 (t=20")	18"1/2 (t = 20")

	le 5.8.70	le 7.9.70
Consommation de prothrombine =		
Temps de QUICK du sérum après 5 H	1' 15"	> 2'
Fibrinogène	4,10 g ‰	3 g ‰
Temps de thrombine	23" 1/2 (t=17)	28" (t = 20")
Temps de céphaline	80 " (t=55)	

Test à l'héparine = courbes de coagulation normales.

Thrombo élastogramme

			valeurs normales
r =	15	19	16
k =	6	7	7
E mx =	233	212	130
TE mx =	80	90	80

- *Etude des dermatoglyphes* =

Figure hypothénarienne bilatérale, sans autre trait notable au niveau des mains.

Figure inhabituelle dans l'aire hallucale des deux côtés, avec arches exclusives sur les orteils. Ceci n'apporte pas d'orientation précise.

- *L'étude anatomopathologique* est réalisée à partir d'une *biopsie chirurgicale* pratiquée le 11.9.70.

1 - En_microscopie_optique_- Dr GILLY.

Le parenchyme hépatique est le siège d'une rétention biliaire importante, intra cellulaire et intracanaliculaire diffuse, mais avec une nette prédominance dans les zones périphériques des lobules. Il existe une discrète fibrose, visible sur les colorations au vert lumière, intra lobulaire, extrêmement minime, sans aucun aspect de cirrhose. Les espaces portes sont de constitution normale et présentent par place une discrète infiltration inflammatoire lymphoplasmocytaire. Il n'existe pas de stéatose, tout au plus une discrète clarification des cytoplasmes des hépatocytes, sans cellule géante, aucun signe de nécrose cellulaire. Les dépôts rencontrés dans les cellules et dans les canalicules biliaires présentent une coloration de PERLS positive, le P.A.S. ne colore pas des

dépôts pigmentés. La fuchsine paraldéhyde de GABE est parfois discrètement positive.

L'aspect est celui d'un foie de cholostase. La localisation périphérique et non centrolobulaire, la présence de thrombi dans les canalicules biliaires, la coloration positive de PERLS, ne sont pas en faveur d'un ictère de DUBIN JOHNSON.

2. En microscopie électronique. Dr LEUNG-TACK-KI (Service du Pr FEROLDI).

. Le contrôle des coupes semi-minces ne montre qu'une discrète pigmentation des hépatocytes et des cellules de KUPFFER.

. Au microscope électronique, les pigments intra-hépatocytaires sont constitués de lipofuchsines et d'amas denses, polymorphes qu'on pourrait attribuer à des amas biliaires. Les organites hépatocytaires sont sensiblement normales, en dehors d'une discrète dilatation des capilliscules biliaires, avec déperdition partielle des microvillosités, sans qu'il y ait de cholostase intracapilliculaire.

Certaines cellules de KUPFFER contiennent des granules pigmentaires de caractères identiques à ceux qui sont observés dans les hépatocytes.

Le 28.9.70, Bernadette est rendue au Centre LIVET, puis à sa famille. Cette jeune malade a donc présenté sept poussées d'ictère de type cholostatique entre les âges de 6 et 14 ans, avec des périodes de rémission complète entre chaque poussée. Il n'y a aucun signe d'évolution cirrhogène. L'aspect régulier de la courbe d'élimination de la B.S.P. et le tableau histologique éliminent la maladie de DUBIN JOHNSON.

Le diagnostic est celui de cholostase intrahépatique récidivante bénigne.

CAS n° 2

Martial D..., né le 24.4.70.

ANTECEDENTS

Antécédents héréditaires:

. Père âgé de 37 ans, mère de 29 ans, en bonne santé, de même groupe sanguin A Rh +

. Un diabète chez une grand'mère.

. Pas de notion d'ictère.

Antécédents collatéraux: un frère de 11 ans, une soeur de 8 ans, en bonne santé.

Antécédents personnels:

. Naissance normale, au terme d'une grossesse sans problème; le poids de naissance est de 3050 gr.

. Un ictère physiologique banal.

. Développement psychomoteur: position assise à 6 mois, debout à 16 mois, marche à 18 mois.

. Prise régulière de vitamine D, mais aucune vaccination.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- Après l'ictère physiologique banal, une poussée de subictère apparaît vers la *troisième semaine* de vie, évoluant avec des phases de rémission.

- A l'âge de *4 mois* on remarque encore un ictère, surtout conjonctival. Il semble avoir une évolution cyclique de deux à trois jours, s'effaçant spontanément. Il s'accompagne de selles de couleur mastic, d'urines foncées et rares.

- Devant l'évolution récidivante de cet ictère, l'enfant est hospitalisé le *20.10.70, à BELFORT, Service du Dr LAMIT,* à l'occasion d'une nouvelle poussée d'ictère survenant à l'âge de *6 mois*.

A l'examen, on retient un subictère conjonctival, une hépatomégalie à deux

travers de doigt, une décoloration des selles et des urines foncées.

Poids = 6,2 kg - Taille = 63 cm - PC = 41 cm

Les examens biologiques

. Dans les urines: Sels biliaires + - Pigments biliaires +++

. Hémogramme : GR = 3.540.000 - Hb = 6,5 gr % ml - VG = 0,91

GB = 14.700 avec PN = 32 %.

Bilirubinémie : BT = 25 mgr °/₀₀ - BL = 6 - BC = 19

Phosphatases Alcalines = 144 U.I. % (Normale = 24 à 86).

Cholestérolémie = 3 gr %.

Taux de prothrombine = 100 %.

Transaminases : S G O T = 41 U I °/₀₀ (Normale = 4 à 19)
S G P T = 24 U I °/₀₀ (Normale = 2 à 17).

Tests hépatiques de floculation : GROS, HANGER, MAC LAGAN normaux.

Il s'agit donc d'un ictère cholostatique.

L'enfant est alors adressé au *Service du Pr JEAUBERT DE BEAUJEU*, à l'Hôpital Debrousse *le 4.11.70* pour une laparotomie exploratrice.

. Des examens biologiques sont pratiqués:

Ionogrammes sanguins normaux, avec une protéinémie à 65, puis 70 gr %.

Hémogramme: GR = 4.150.000 - Hématocrite = 25 % - CCHM = 35 %
Hémoglobine = 8,7g%.

GB = 20.800

PN = 43 % - PE = 4 % - L = 48 % - M = 5 %.

Bilirubinémie : BT = 17 mgr % BL = 5 BC = 12

. Un transit gastroduodénal, pratiqué par le Dr BERAUD, est normal avec, en particulier, un cadre duodénal normal et un foie un peu hypertrophié.

. La laparotomie exploratrice est pratiquée le 10.11.70, par le Pr JEAUBERT DE BEAUJEU : "Foie un peu gros, ardoisé. Biopsie à droite et à gauche. Grande vésicule débordant le foie, et qui contient de la bile un peu claire pour de la bile vésiculaire. Prélèvement: pH alcalin. Bilirubine totale = 600 mgr ‰, Cholestérol = 0,85 gr ‰.

Le pédicule hépatique contient des ganglions dont l'un, énorme, est enlevé. On voit bien le cholédoque qui paraît normal. Au dessus de la bifurcation artérielle, la région du hile paraît moins libre. Il existe un feutrage épais, dans lequel on retrouve un canal hépatique plus grêle.

La cholangiographie montre un cholédoque un peu fin, une bonne évacuation dans le duodénum. Les deux branches de l'hépatique sont injectées; dans leur première portion elles semblent un peu grêles. Neurectomie périartère hépatique. Cholecystectomie et fermeture habituelle".

Les suites sont simples. La sonde de cholecystectomie donne 10 à 20 cc par jour d'une bile, d'abord très foncée et visqueuse, puis plus claire.

Un contrôle radiologique par la sonde montre: une bonne évacuation de la vésicule, qui est un peu grosse, du cholédoque et des deux branches de l'hépatique, qui paraissent un peu fins. Bon passage dans le duodénum.

. L'examen anatomopathologique est pratiqué par le Dr GILLY.

"Les deux fragments hépatiques prélevés à droite et à gauche présentent des lésions superposables, de même type et de même intensité. Le parenchyme hépatique est le siège d'une rétention biliaire d'intensité moyenne, intracellulaire et intracanaliculaire. Les travées hépatiques ont gardé de façon grossière leur orientation habituelle, mais on note la présence d'assez nombreuses cellules géantes multinucléées d'origine hépatocytaire. Il n'y a pas d'infiltration inflammatoire entre les travées hépatiques. Il existe une fibrose périlobulaires encore relativement discrète et par place discontinue. Les espaces portes sont fibrosés, avec une infiltration inflammatoire d'intensité très modérée; ils comportent la présence d'indiscutables canaux biliaires dont une partie présente une lumière parfaitement identifiable et perméable".

. En conclusion, l'exploration hépatobiliaire n'a pas montré de malformation des voies biliaires, mais des voies biliaires un peu grêles. La cholecystostomie, par son drain, a fourni les premiers jours une bile très foncée, puis ensuite une bile normale avec un débit assez important, qui s'est peu à peu réduit. Les selles se sont colorées, l'enfant est en bon état général; on note cependant un poids de 5,720 kg, soit un amaigrissement d'environ 580 gr en un mois. L'aspect histologique paraît être celui d'une cholostase avec petite fibrose.

- L'enfant retourne dans sa famille à l'âge de 9 mois . Son état général est satisfaisant, malgré une légère anorexie. On note une varicelle à l'âge de 1 an. Il n'y a aucune autre poussée d'ictère.

- Le 9.8.71, à l'âge *de 16 mois*, un bilan de contrôle est pratiqué dans le *Service du Pr JAUBERT de BEAUJEU*,

Les examens biologiques:

. Absence de sels ou pigments biliaires dans les urines.

. Bilirubinémie totale sous forme libre = 4 mgr ‰

. Bilan de coagulation :

taux de prothrombine à 50 %.

temps de QUICK à 15" 1/2 (témoin = 12" 1/2).

temps de thrombine = 22" (témoin = 21").

temps de coagulation = 7'

plaquettes = 240.000

Le reste du bilan est normal.

A la cholecystographie par double contraste, on voit une grande vésicule bien imprégnée et, sur certains clichés, le cholédoque très fin. Aucun effet du repas gras sur la contraction vésiculaire. Pas d'imprégnation nette des voies hépatiques.

Une ponction-biopsie à l'aiguille est pratiquée le 13.8.71.

Examen anatomo-pathologique (Dr GILLY): "Le parenchyme hépatique paraît dans l'ensemble peu lésé. Les hépatocytes comportent une discrète stéatose mais peu de signes de souffrance cellulaire. Il n'a pas été vu de signe de rétention biliaire, ni aucune cellule géante sur le fragment de ponction-biopsie. Il existe, par contre, une infiltration inflammatoire très discrète, mais assez diffuse, entre les travées hépatocytaires, lymphoplasmocytaire et parfois à polynucléaires. Au niveau des espaces portes intéressés par le prélèvement, on note que ceux-ci sont d'assez petite taille, et deux canaux biliaires seulement sont identifiables, ils paraissent perméables, mais de calibre assez réduit".

Ce bilan de contrôle montre donc une amélioration; l'enfant est rendu à sa famille le 15.8.71.

- Depuis ce dernier séjour hospitalier, l'état général de l'enfant inquiète les parents par la perte d'appétit et l'insomnie.

- En mars 1972, à l'âge de *23 mois*, l'ictère réapparaît, toujours plus ou moins cyclique, avec surtout un subictère conjonctival. Il est accompagné d'un prurit féroce responsable de nombreuses lésions de grattage au niveau de la face et des extrémités. On remarque des petits troubles caractériels.

  Les urines sont foncées, les selles décolorées de façon variable.

  Un mois plus tard, s'ajoutent au tableau, aux dires de la mère, des douleurs périombilicales ainsi que des arthralgies siègeant au niveau des chevilles (l'enfant refusant parfois d'être chaussé) avec chutes fréquentes.

  Il est *hospitalisé en juin 1972 à MONTBELIARD, Service du Dr THEVENON*, où l'on note :

  . une bilirubine totale à 43 mgr °/°°, BC = 25 mgr °/°°, BL = 18 mgr °/°°

  . des phosphatases alcalines élevées à 62 u K.A.

  . un cholestérol élevé à 3,50 gr/l

  . la prothrombine est normale.

- Le 16 juin 1972, à l'âge de *26 mois*, il est admis dans le *Service du Pr LARBRE*.

  L'enfant présente le même tableau clinique.

  A l'examen, on perçoit le lobe hépatique gauche, pas la rate.

  . Son poids est de 11,4 kg (< - 1 DS) pour une taille de 96,5 cm (soit +2 DS).

  . Les examens biologiques sont les suivants :

  . Dans les *urines :* Sels et Pigments Biliaires ++ et +++ (16.6.72)

  La Bilirubinémie varie de :

le 16.6.72	Bilirubine libre	=	Bilirubine totale	= 4,4 mgr	%ml.	BC=0
le 20.6.72	"	"	"	= 3,6	"	"
le 24.6.72	"	"	"	= 3,8	"	"
lé 3.7.72	"	"	"	= 2,8	"	"

  . *L'Hémogramme* est normal (le 16.6.72) :

  GR = 4.300.000/mm3 Mb = 11,9 gr% ml CCHM = 31% Hématocrite =39%

  Plaquettes = 339.000 GB = 7.600
  PN = 57 L = 38
  PE = 1 M = 4

. *L'ionogramme* est normal.

. *la protidémie* = 82 g/1.

la glycémie = 0,63 g/1 (le 16.6.72).

. *Le bilan phosphocalcique* (le 20.6.72) Ca = 102 mgr/1

P = 48

Phosphatases alcalines = 2,50 Bod.
Mg = 21 mgr/1.

. *Le cholestérol* total = 5,14 g/1

CE/CT = 0,50 (le 17.6).

. *La clearance de la BSP* (le 23.6)

Rétention à 5 mn	62 mgr %
10	47
15	35
45	22

Clearance K = 0,060

. *Les transaminases* (le 16.6)

SGOT = 15,4 m.u;I./ml
SGPT = 13

. *Les tests hépatiques de floculation* (le 17.6)

Mac Lagan
Hanger
Rouge colloïdal sont négatifs.

. *L'électrophorèse des protéines sériques* (le 16.6)

Protéinémie = 85 gr/1

Albumine : 31 %
α_1 globuline: 4 %
α_2 globuline : 26 %
β : 21 %
γ : 18 %

. *Le bilan d'hémolyse* (le 21.6.72) est normal:

1. Tests généraux: Hématocrite = 42 % - Réticulocytes: 3.000/mm3

   Bilirubine totale: 2,5 mgr % ml - BI = 1,1 - BD = 1,4

2. Résistance globulaire:

   Osmotique : Hémolyse initiale = 4,9
   totale = 2,5
   moyenne = 4,1

   Mécanique : 5 % d'hémolyse

   Acide (test de CROSBY): négatif.

3. Tests immunologiques : COOMBS direct négatif
   Autoagglutination froide négative
   Isoagglutination à 37° des hématies papaïnées: négative.

4. Examen de l'hémoglobine : GR acido résistants (KLEIHAUER) = 0.

.*Le bilan de coagulation* (le 16.6.72) est normal:

= facteurs endothélio thrombocytaires: TS = 4'30
Ventouse négatif
Plaquettes: 620.000
Rétraction du caillot normale.

= tests globaux de coagulation:

TC = 1'30" - 5'30" (T = 5'-13")
T. de HOWELL = 1'45" (T = 2'15")
T. de céphaline activé = 31" (T = 44").

= facteurs de coagulation:

Prothrombine = 100 % - Temps de QUICK = 12" (T = 13")
Consommation de Prothrombine après 5 heures > 2" (>à 1")
Temps de thrombine = 35"
Temps de Reptilase = 25"
Fibrinogène = 3 gr/l.

= les cofacteurs : V, II, VII et X sont normaux (100%).

. *Un bilan des graisses* est pratiqué avant puis après l'introduction de la thérapeutique par la Cholestyramine.

1. Avant Cholestyramine : le 1.7.72:

Poids des aliments de 5 jours	Selles de 5 jours
3,5 kg	272 gr.
Graisses totales : 5,43 gr % gr.	7,38 gr % gr.
190 gr/5jours	21,29 gr/5 jours
38 gr/jour	4,25 gr/jour

Coefficient d'utilisation digestive = 94 % (N = 93 à 98 %)

La chromatographie sur couche mince montre que : la presque totalité des lipides fécaux est constituée d'acide gras libres. Traces de triglycérides.

Le 3.7.72: introduction de la cholestyramine (Cuemid 1/2 c à café 3 fois par jour).

2. Sous cholestyramine : le 11.7.72

Poids des aliments de 5 jours: 4,8 kg	Selles de 5 jours: 367 gr
Graisses totales: 2,97 gr%gr.	4,71 gr % gr
142,5 gr/5 j.	13,37 gr/5 j.
28,5 gr/jour	3,47 gr/jour

Coefficient d'utilisation digestive = 90,5 %.

La différence est donc peu significative.

. *Une biopsie hépatique* est pratiquée à l'aiguille le 30.6.72.

Examen anatomo-pathologique (Dr T.K. LEUNG, Service du Pr FEROLDI):

= Sur les coupes semi-minces de contrôle, les travées d'hépatocytes sont sensiblement normales. Toutefois, deux anomalies sont notées: un grand nombre de canalicules biliaires apparaissent dilatés et une augmentation modérée des granules de lipofuchsines peut être retenue, ceux-ci sont diffusément répartis au sein d'un lobule hépatique.

= L'examen *en microscopie électronique* confirme ces observations. La lumière des *canalicules biliaires fortement dilatés* renferme de *nombreux amas biliaires*. Il y a une *totale abrasion des microvillosités* cellulaires bordant les canalicules biliaires et une certaine condensation des pôles cellulaires.

Aucun aspect de "vacuoles" cytoplasmiques n'a été observé.

En somme ce nourrisson de 26 mois a déjà présenté quatre poussées d'ictère de type cholostatique, avec un prurit intense.

Les examens biologiques confirment la cholostase, avec en particulier la présence en quantité importante de sels biliaires dans les urines, un cholestérol élevé (5,14 g/l) et un net abaissement de la clearance de la B.S.P. (0,060). Par contre, il n'y a aucun signe d'insuffisance hépatique (taux de prothrombine normal, transaminases normales, tests de coagulation négatifs), aucun signe d'hémolyse.

La négativité de l'exploration chirurgicale a exclu une anomalie des voies biliaires extrahépatiques, et la présence de canaux biliaires aux deux biopsies a aussi exclu une agénésie des voies biliaires intra-hépatiques. La légère infiltration inflammatoire et les petits signes de fibrose sont des lésions trop minimes pour une hépatite véritable, qui ne donne d'ailleurs presque jamais lieu à de telles récurrences. L'examen anatomo-pathologique montre essentiellement des signes de stase biliaire intracanaliculaire, avec abrasion des microvillosités, qui disparaissent lors des phases de rémission. On peut donc porter le diagnostic de cholostase intra-hépatique récidivante bénigne.

- oOo -

E T I O L O G I E

La cholostase intrahépatique récurrente bénigne constitue une entité anatomo-clinique, et aucune étiologie précise n'a pu être régulièrement constatée.

Cependant, à partir des observations publiées, on peut d'abord étudier la fréquence de la maladie selon le sexe et l'âge de début. Puis, devant la fréquence des cas familiaux, on peut proposer une origine héréditaire, à laquelle s'oppose une théorie de l'origine acquise, avec notamment l'existence occasionnelle de certains facteurs déclenchants.

I - LA FREQUENCE SELON LE SEXE ET L'AGE DE DEBUT

1 - Les deux sexes sont atteints, avec une prédominance pour le sexe masculin relevée par la plupart des auteurs. Ainsi ROTTHAUME notait, en 1969, pour 29 malades, 22 cas masculins, représentant donc un pourcentage d'environ 75 %. Cependant, au fur et à mesure que la liste des cas publiés s'allonge, cette différence s'amenuise. BEAUDOIN compte 68 % de cas masculins, et nous relevons actuellement, pour 64 observations publiées, 37 cas masculins, soit 58 % des cas. Les deux sexes paraissent donc atteints de façon assez égale, avec un léger avantage pour le sexe masculin.

2 - La date d'apparition du premier ictère

. La cholostase intrahépatique récidivante bénigne se manifeste habituellement avant l'âge de vingt ans.

Et, toujours pour un nombre total de 64 observations, on constate l'apparition du premier ictère:

- dans 28 cas, entre la naissance et l'âge de 30 mois;

- dans 11 cas, de 30 mois à 10 ans,

- dans 20 cas, de 10 ans à 20-21 ans.

On obtient ainsi une proportion d'environ *44 % des cas chez le nourrisson, et de 61 % avant la puberté.*

- Dans la littérature, on ne relève que 5 observations où le début ne se fait qu'à un âge avancé chez l'adulte, avec un maximum de 59 ans pour la malade de SUMMERKILL en 1965.

II - LE CARACTERE FAMILIAL DU SYNDROME

1 - On le retrouve dans la moitié des observations.

- Vingt-sept malades se regroupent *dans des fratries:* deux frères pour KUHN et DA SILVA, trois pour GOLDBERG, deux soeurs pour HECHT, un frère et une soeur pour ROTTHAUWE, TYGSTRUP et LESSER, douze cas pour AAGENAES.

- Trois articles rapportent l'observation du syndrome à la fois *chez la mère et chez son enfant:* une malade d'AAGENAES a donné naissance à un enfant malade, puis à un autre sain. La mère du cinquième cas de TYGSTRUP a présenté en deux occasions un ictère prolongé. LESSER décrit le syndrome chez une femme et deux de ses enfants.

- On peut enfin rappeler le lien de parenté remarquable existant pour *les cas d'AAGENAES:* "les seize malades appartiennent à sept fratries dans la même famille. Dans les six fratries où les parents sont normaux, il y a en tout vingt-huit enfants, dont quinze sont touchés par la maladie: six garçons et neuf filles. Pour toutes les fratries, au moins un des parents provient d'un ancêtre commun né autour de 1570, et pour trois fratries les deux parents étaient des descendants de ce couple du XVIème siècle. Pour deux autres fratries, les parents étaient consanguins d'une autre manière. La septième fratrie est à remarquer, car la mère est elle-même atteinte. Son mari provient de la même région, mais aucune consanguinité n'a encore été prouvée...".

2 - Valeur de ce caractère familial

Si les cas familiaux de la cholostase récidivante bénigne représentent la moitié des malades, la plupart des articles ne rapportent que des cas isolés. Cependant, certaines observations ne mentionnent pas de recherche des antécédents familiaux (LEVY, SPIEGEL, STATHERS, BERKOWITZ, HAAS, STIEHL). D'autre part, on connaît bien la difficulté d'établir exactement par l'interrogatoire les antécédents héréditaires ou familiaux des malades.

3 - Ainsi, devant l'importance de ce caractère familial, une origine héréditaire et même congénitale a été souvent proposée.

- De plus, on retient, comme SUMMERSKILL en 1965, que le début de l'ictère, habituellement dans l'enfance ou l'adolescence, est compatible avec une

anomalie *d'origine génétique* . Le mode de transmission génétique serait du type *"autosomique récessif* avec *pénétrance faible"*.

- Cette hypothèse est aussi envisagée par TYGSTRUP et AAGENAES.

Pour TYGSTRUP, la fréquence relativement grande du syndrome dans les Iles FAROES (5 malades pour 40.000 habitants) concorde avec l'hypothèse d'un défaut héréditaire, vu que cette communauté est relativement isolée, avec une forte proportion de mariages consanguins entre les familles des sujets malades. Mais ces familles sont grandes, et on ne peut remonter que deux ou trois générations. Il en conclut que "si le syndrome est héréditaire, la dominance du déficit doit être faible".

Pour AAGENAES, l'apparition de seize cas de cette maladie rare dans sept fratries issues d'un ancêtre commun est significative d'une étiologie génétique suivant vraisemblablement un mode d'hérédité autosomique récessive.

- Un seul auteur, GOLDBERG, a avancé l'hypothèse d'une *transmission récessive liée au gonosome X*, en observant la maladie chez trois frères. TYGSTRUP et ROTTHAUWE en font remarquer l'insuffisance de preuves. De plus, si pour ROTTHAUWF l'étude des cas publiés faisait apparaître une majorité de vingt-deux cas masculins pour vingt-neuf malades, les calculs actuels sur un nombre croissant de cas tendent à réduire cette différence.

III - FACTEURS FAVORISANTS

Des facteurs favorisants ont été décrits dans certaines observations, et ils orienteraient au contraire vers une origine acquise de la maladie.

A - On peut regrouper quelques cas d'ictères débutant après une histoire infectieuse, sur un terrain allergique, et provoqués par un facteur toxique ou la grossesse chez l'adulte.

1 - Une histoire infectieuse peut précéder de quelques semaines l'ictère qu'elle déclenche, et constitue ainsi un véritable prodrome de la poussée ictérique. Il s'agit le plus souvent d'un épisode grippal (SUMMERSKILL, DE GROOTE, GOLDBERG, STATHERS, ITOH, VACHON); on note une angine (LEVY.

2 - Un terrain allergique est aussi remarqué dans plusieurs observations, dont la première de SUMMERSKILL avec un eczéma. WILLIAMS note un urticaire avec érythème polymorphe saisonnier. Il peut s'agir d'une intolérance alimentaire chez des malades très jeunes (TYGSTRUP, RUYMANN). "Depuis l'âge de trois mois, précise RUYMANN à propos de son cas, elle présentait des épisodes de prurit avec éruption de vésicules au niveau des mains et des pieds. Un urticaire géant survint après avoir mangé des oeufs..." Puis l'enfant a présenté un asthme.

On peut rapprocher de la notion de terrain allergique *le caractère saisonnier* des poussées d'ictère, ceci étant illustré par l'urticaire saisonnier que décrit WILLIAMS. Ce rythme saisonnier est relevé dans d'autres observations, où il se manifeste souvent dès la première enfance.

. Le malade de SPIEGEL souffre chaque année d'un prurit saisonnier de juin à octobre depuis l'âge de onze mois. Et, à partir de neuf ans, les épisodes d'ictère franc se reproduiront selon le même mode saisonnier.

. DARNIS remarque aussi un certain rythme saisonnier chez son malade, les cinq premières rechutes survenant entre mars et juin.

. Le cas n° 3 de TYGSTRUP présente régulièrement des épisodes d'ictère qui débutent à chaque fois en décembre et durent environ six mois, entre les âges de un et six ans.

Le meilleur exemple est donné par l'observation de SCHAPIRO: les poussées d'ictère débutent en septembre-octobre et se prolongent jusqu'en janvier, depuis l'âge de trois ans et jusqu'à l'âge de quarante ans.

3 - *L'existence de facteurs toxiques* est souvent discutée.

. TYGSTRUP imagine une toxine exogène pour expliquer l'apparition du syndrome dans des petits groupes, mais il fait aussitôt remarquer que la toxine devrait alors être distribuée très largement, puisque les cas proviennent de nombreuses régions du monde.

. Le problème des facteurs toxiques médicamenteux:

Certains médicaments, comme les phénothiazines ou les dérivés en C 17 de la testostérone, sont responsables de cholostase intra-hépatique. Or, dans la cholostase récidivante bénigne, ce facteur toxique médicamenteux n'est guère retrouvé. DA SILVA, utilisant la méthyltestostérone chez son premier malade, constate une atténuation du prurit, mais une légère augmentation de l'ictère.

RUYMANN voit apparaître le premier ictère chez sa jeune malade un an après un traitement au chloramphénicol. En étudiant les résultats de HOLLISTER (1957) et ceux de POPPER (1963), il constate la survenue d'une unique poussée d'ictère après une seule prise de chloramphénicol. RUYMANN ne relève qu'une seule observation où l'ictère présente un caractère récurrent, pendant au moins deux ans (FRANCKE, VAN UNNICK). Il pense alors que, chez sa malade, l'ingestion de chloramphénicol peut avoir démasqué une anomalie congénitale latente.

Par contre, utilisant chez leurs malades des médicaments réputés cholostatiques, d'autres auteurs n'observent aucun effet nocif (TYGSTRUP, STATHERS, SUMMERSKILL).

4 - A l'âge adulte, un nouvel ictère peut être déclenché par *une grossesse*, apparaissant volontiers dans les premiers mois (SUMMERSKILL, BERKOWITZ, LESSER) mais aussi durant le dernier trimestre (STATHERS, AAGENAES). Tout en se rapprochant ainsi de la cholostase récurrente gravidique, la cholostase récidivante bénigne s'en distingue par le fait que les épisodes ictériques ne surviennent pas seulement au cours des grossesses, et que leur guérison ne se fait pas à l'accouchement.

B - Le problème de l'origine acquise est évoqué devant l'existence de facteurs favorisants.

. Une origine acquise pourrait, du reste, expliquer la survenue tardive du premier ictère dans quelques cas (WILLIAMS, SUMMERSKILL, GOLDBERG, HOPWOOD, BEAUDOIN).

. En fait, ces facteurs ne sont jamais constamment retrouvés dans les observations où ils apparaissent. On ne peut donc pas parler de facteurs déclenchants, mais plutôt de facteurs cholostatiques supplémentaires facilitant la survenue des poussées d'ictère sur le terrain particulier de l'entité anatomo-clinique isolée par SUMMERSKILL.

IV - LES ASSOCIATIONS PATHOLOGIQUES

De toutes les observations du syndrome, on relève chez certains malades quelques affections associées intéressantes.

A - La lithiase vésiculaire

C'est l'association la plus fréquente, retrouvée dans plus de 10 % des cas. La lithiase est le plus souvent latente, et elle n'est découverte qu'à l'occasion de l'examen radiologique ou de la laparotomie exploratrice (SUMMERSKILL, 1965, LEVY, BIEMPICA, HECHT, TYGSTRUP, HAAS). On ne rapporte pas de migration calculeuse, les voies biliaires sont toujours libres.

La découverte de ces lithiases biliaires se fait, chez ces malades, à un âge plus précoce qu'habituellement, peut-être en raison de l'exploration systématique des voies biliaires. Mais aussi, la stase biliaire caractérisant le syndrome est sûrement un facteur favorisant la production de calculs biliaires, qui seraient alors à considérer comme des complications de la maladie. On retrouve du reste ce même phénomène lors des cholostases récurrentes gravidiques ou des cirrhoses biliaires primitives.

B - Les autres associations sont observées dans des cas isolés:

- BIEMPICA découvre un diabète sucré chez son malade, à l'âge de 25 ans.

- TYGSTRUP remarque un aspect d'inflammation chronique du pancréas lors des laparotomies exploratrices pratiquées chez ses cas n° 1 et n° 5.

- L'observation de DARNIS met en évidence *la maladie de MINKOWSKI et CHAUFFARD* dans les antécédents héréditaires de son malade, atteignant du côté maternel son grand-père, un oncle et un cousin germain. Mais DARNIS ne constate pas d'hémolyse chez son patient, et il pense que la maladie de MINKOWSKI et CHAUFFARD représenterait seulement une anomalie congénitale pouvant être associée au syndrome de cholostase récidivante bénigne.

- Les malades décrits par AAGENAES présentent une association particulière, qui est le développement d'un *lymphoedème des membres inférieurs* au moment de la puberté. A ce propos, l'auteur fait deux remarques dans son article de 1970: d'une part, il retrouve une observation analogue faite par SHARP en 1968, avec la même association , chez deux frères dont les deux parents étaient aussi originaires de Norvège, mais aucune anomalie chromosomique n'est observée. D'autre part, il rapproche le lymphoedème et la cholostase récurrente héréditaire, les considérant sur le plan pathogénique comme secondaires à un défaut de structure anatomique. L'année suivante, il compte vingt-deux cas de cette association, et il entreprend une étude expérimentale chez le chat: en obstruant le système lymphatique hépatique, il constate en vingt-quatre heures une augmentation de 100 % de l'excrétion d'acides biliaires, et après l'injection de lanthanum dans la voie biliaire commune, il retrouve au microscope électronique ce matériel opaque aux électrons jusqu'au niveau des espaces de DISSE. Chez ses malades où les lymphographies périphérique et hépatique sont pathologiques, AAGENAES pense qu'une anomalie du système lymphatique au niveau du foie peut être à l'origine de la cholostase.

- oOo -

LE SYNDROME CLINIQUE

Il est caractérisé par une succession d'ictères de type rétentionnels, séparés par des intervalles libres totalement asymptomatiques, l'évolution à long terme étant tout à fait bénigne.

On peut envisager schématiquement, d'abord les poussées d'ictère, les phases de rémission, puis l'évolution de ces périodes dans la vie du malade, enfin d'éventuelles particularités cliniques.

I - LES POUSSEES D'ICTERE

A - UNE PHASE PREICTERIQUE peut être décrite. Avant l'apparition de l'ictère, on peut remarquer déjà quelques signes annonciateurs.

- Les uns sont des signes banaux:

  Une "grippe sévère" précède le premier ictère à l'âge de neuf ans dans la première observation de la maladie rapportée par SUMMERSKILL. Des douleurs abdominales intermittentes au niveau de l'hypocondre droit et de l'épigastre auraient été soupçonnées chez le nourrisson décrit par MARTONI.

  Chez l'adulte, l'ictère est d'ailleurs souvent précédé d'une histoire grippale (DE GROOTE, SUMMERSKILL, GOLDBERG, STATHERS, VACHON), ou d'un état de "tension nerveuse" avec insomnie (DARNIS, GOLDBERG).

  Dans nos deux observations apparaissent aussi de tels prodromes: ce sont les douleurs abdominales pour les deux enfants et, en plus, des arthralgies et de petits troubles caractériels dans le cas n° 2.

- En fait, c'est surtout le prurit qui annonce l'ictère, avant de l'accompagner de façon constante dans toutes les observations.

- Un tableau complet de cette phase préictérique est observé par TYGSTRUP. Chez ses malades "un épisode d'ictère commence habituellement avec de l'asthénie, de l'anorexie, des nausées, et parfois des vomissements. En même temps, ou quelques jours après, s'installe le prurit qui est responsable d'insomnie. Des urines foncées et des selles décolorées sont rapidement observées, et ensuite l'ictère apparaît, d'abord conjonctival, puis total...".

B - LA PHASE ICTERIQUE

1 - L'ictère et les autres signes fonctionnels de cholostase.

. *L'ictère* s'installe progressivement, d'abord par un subictère conjonctival, puis une généralisation cutanéo-muqueuse apparaît. Rarement l'ictère ne garde qu'une intensité modérée, seulement conjonctival dans l'observation de RUYMANN ou pour notre cas n° 2.

. L'ictère est accompagné par *le prurit*, et leur intensité varie sensiblement dans le même sens. Le prurit est le signe fonctionnel le plus désagréable (STARK), entraînant facilement des lésions de grattage (ROTTHAUWE, notre cas n° 2), parfois surinfectées (SPIEGEL).

. *La décoloration des selles et les urines foncées* sont aussi retrouvées dans toutes les observations. Elles représentent le deuxième élément clinique, signant avec le prurit la nature cholostatique de l'ictère.

. Les signes fonctionnels digestifs de la période prodromique persistent volontiers pendant l'ictère, en particulier les douleurs abdominales.

2 - L'état général

On constate habituellement une altération de l'état général proportionnelle à la durée de l'épisode. Les malades présentent une asthénie, une anorexie (MARTONI, JANSSENS) pouvant entraîner un amaigrissement (SCHAPIRO, TYGSTRUP). Notons que, chez l'adulte, l'amaigrissement peut être considérable, atteignant parfois 25 kg (SUMMERSKILL, DARNIS, GOLDBERG).

L'anorexie et l'amaigrissement sont retrouvés dans nos deux observations.

3 - A l'examen clinique

- *une hépatomégalie* est présente dans la majorité des cas. Elle est isolée et modérée, débordant de 2 cm environ pour les fillettes étudiées par SPIEGEL et RUYMANN, atteignant deux travers de doigt chez le nourrisson de MARTONI. Cette hépatomégalie est très variable. Ainsi, pour le cas de STARK, le foie déborde de 5 cm le rebord costal lors du premier épisode à l'âge de 19 mois. Huit mois plus tard, l'hépatomégalie s'étend jusqu'à l'ombilic, et en même temps existe une splénomégalie débordant de 4 cm. Durant les cinq années suivantes, les volumes de ces deux organes ont subi de nombreuses variations. ROTTHAUWE pense qu'il n'y a pas de corrélation entre l'hépatomégalie et l'intensité de l'ictère.

  Dans les deux observations que nous rapportons, l'hépatomégalie est un peu dure, débordant de trois travers de doigt le rebord costal pour le cas n° 1, alors qu'elle est très discrète pour le cas n° 2.

- *La bradycardie* n'est guère recherchée dans les observations de la littérature. Dans notre cas n° 1, elle est chiffrée à 54 lors du septième épisode d'ictère.

4 - Des signes négatifs sont à retenir:

- D'abord *l'apyrexie* est de règle; une éventuelle hyperthermie relèvera d'une autre cause. Aucun auteur ne rapporte de syndrome diarrhéique important.

- La *splénomagalie n'est jamais évidente*. La rate est palpable dans notre cas n° 1, mais l'importance de la splénomégalie chez la malade de STARK paraît exceptionnelle. D'ailleurs, en règle générale, il n'y a *pas de signe clinique d'hypertension portale:* pas d'ascite, pas de circulation collatérale abdominale. Les hémorragies digestives ne sont dues qu'au déficit en vitamine K chez le nouveau-né.

- On n'observe *jamais de signes cutanés.*

  Des télangiectasies sont décrites par STARK, mais elles ne ressemblent pas aux angiomes stellaires des atteintes hépatiques chroniques.

  Il n'existe pas de *xanthomes* cutanés, malgré un cholestérol souvent élevé, même dans notre cas n° 2 où il est supérieur à 5 gr par litre.

C - LA DISPARITION DE L'ICTERE

. Elle se fait au bout d'un temps variable d'un malade à l'autre, et selon l'épisode chez le même sujet. On peut retenir une durée moyenne de deux à quatre mois, mais il faut reconnaître qu'elle est difficilement chiffrable, dépendant beaucoup de l'appréciation et des souvenirs des parents du malade. On remarque aussi que chez l'enfant les poussées d'ictère sont en général moins longues que chez l'adulte, où l'on observe une durée maximale de 24 mois pour la malade de STATHERS.

  Les sept ictères de notre cas n° 1 ont une durée assez constante de un à deux mois.

. La disparition de l'ictère est annoncée par une reprise de l'appétit, une recoloration des selles, enfin la disparition du prurit et de l'hépatomégalie précèdent la fin de l'ictère qui pâlit de plus en plus (TYGSTRUP). On aboutit ainsi à la guérison totale de l'épisode, au terme d'une évolution spontanée, ce qui est d'une grande valeur pour le diagnostic de la maladie.

II - L'EVOLUTION GENERALE DE LA MALADIE

Elle est définie par le terme d'"ictère récurrent". Les poussées d'ictère surviennent dans la vie du malade avec un rythme souvent irrégulier, laissant ainsi des périodes de rémission de durée très variable.

1 - La fréquence des ictères

On ne peut pas estimer une fréquence moyenne, même en la calculant sur les tranches d'âge, tant la survenue des poussées d'ictère varie dans l'ensemble des observations. Cependant, lorsque le nombre des rechutes est élevé, on leur trouve quand même un certain rythme, parfois saisonnier. Quand SCHAPIRO publie son observation, sa malade a présenté en 38 ans un nombre record de 27 ictères, qui survenaient presque chaque année depuis l'âge de trois ans.

TYGSTRUP compte 23 ictères chez son deuxième malade entre les âges de 9 mois et 25 ans. En dehors d'une longue rémission entre 7 et 15 ans, il présentait un à deux ictères par an. Chez son troisième malade, les poussées surviennent encore plus régulièrement, entre 1 an et 6 ans, commençant à chaque fois en décembre et durant environ 6 mois, mais devenant très irrégulières à partir de 22 ans.

On relève encore une fréquence élevée pour la fillette étudiée par STARK, avec 9 épisodes entre les âges de 17 mois et 7 ans. Pour nos deux malades, on compte 7 poussées d'ictère entre les âges de 6 et 14 ans pour le premier cas, et 4 pour le second après 26 mois de vie.

2 - Les périodes de rémission

- Par définition, leur durée est déterminée par la durée et la fréquence des poussées ictériques; elles sont donc tout aussi variables. On constate, avec les exemples du paragraphe précédent, qu'elles sont *souvent courtes* pendant la première enfance, se chiffrant volontiers en mois.

- D'autre part, la rémission est complète, sur le plan clinique en particulier, sans aucun signe fonctionnel ni d'examen; l'hépatomégalie a disparu. L'état général est parfait et les enfants *récupèrent* le retard de développement staturo-pondéral acquis pendant l'ictère (AAGENAES).

- C'est pendant ces périodes sans ictère que l'on pratiquera *les explorations radiologiques*. La cholécystographie orale et la cholangiographie intraveineuse visualisent toujours les voies biliaires et la vésicule biliaire qui ont un aspect normal. Ceci écarte une cause chirurgicale pour la cholostase, et élimine aussi le diagnostic de maladie de DUBIN-JOHNSON.

III - DES COMPLICATIONS peuvent s'observer.

Elles ne sont pas le fait d'une évolution compliquée de la maladie. Mais ce sont les conséquences de la malabsorption intestinale passagère en période ictérique. Cette malabsorption est liée à la rétention biliaire, qui entraîne un défaut de sels biliaires dans la lumière intestinale, et empêche ainsi une absorption normale des lipides et des substances liposolubles, telles que les vitamines K et D.

La plus grande sensibilité des sujets les plus jeunes à la malabsorption explique l'importance de ces complications chez les malades d'AAGENAES.

A - LE SYNDROME HEMORRAGIQUE

Il est dû à l'hypoprothrombinémie par défaut de vitamine K, réalisant chez le nouveau-né une véritable maladie hémorragique. AAGENAES constate que:

- sur cinq enfants nés avant 1939, date de l'emploi de la vitamine K, quatre meurent d'hémorragies dans les premières semaines de vie;

- sur les quatre enfants nés après 1939, et ayant reçu une dose unique de vitamine K, trois enfants meurent entre cinq et neuf mois;

- quant aux sept derniers, qui ont reçu de la vitamine K de façon régulière, ils survivent, mais une tendance hémorragique apparaît chaque fois que le taux de prothrombine est bas, et elle est facilement corrigée par l'injection de vitamine K.

L'auteur précise que ces hémorragies ne sont jamais dues à une hypertension portale, ni à une insuffisance hépatique aiguë.

RUYMANN constate chez sa malade, vers l'âge de dix ans, un rash purpurique lors des poussées d'ictère, mais il ne le relie pas à l'hypoprothrombinémie, qui est légère.

B - AAGENAES découvre aussi chez certains malades des signes cliniques et radiologiques de *rachitisme*, si les enfants ne reçoivent que le supplément normal de vitamine D. Bien que le rachitisme ne soit décrit que par cet auteur, le problème de son mécanisme est intéressant à poser. Pour AAGENAES, il paraît secondaire à la malabsorption intestinale de la vitamine D liposoluble. Mais on pourrait aussi le relier à la diminution de l'activité enzymatique d'hydroxylation. Elle réduirait alors la formation de 25OH D_3, comme serait réduite celle des cholates di et tri hydroxylé. Cependant, on ne possède aucun argument pour confirmer cette hypothèse.

Une altération de *l'émail dentaire*, avec décoloration des deux dentitions, est aussi constatée par AAGENAES. On peut rapprocher cette séquelle dentaire de la chlorodontie et de l'hypoplasie de l'émail observées après les hépatites néonatales.

C - UN RETARD DE CROISSANCE

peut être la conséquence d'une malabsorption sévère. Pour les malades d'AAGENAES la taille se situe, à la première année et vers quatre à cinq ans, en dessous de 2,5 percentiles. Mais la courbe de croissance montre un rattrapage pendant les phases de rémission, si bien que la taille définitive est normale. Les autres auteurs ne mentionnent pas de retard staturo-pondéral. Dans nos deux observations, on remarque une grande taille, à + 2,3 D.S. à l'âge de 14 ans, avec une scoliose dorsale importante traitée chirurgicalement pour le cas n° 1; à + 2 D.S., avec un retard pondéral correspondant de 3 D.S., pour le cas n° 2.

D - LE DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR est normal (MARTONI, AAGENAES).

IV - LES "POUSSEES EVOLUTIVES ANICTERIQUES"

Un tableau clinique particulier est représenté par les épisodes de cholostase sans ictère, dénommés par DARNIS " *poussées évolutives anictériques*". Elles se manifestent volontiers chez le jeune enfant, avant le premier ictère, par des épisodes de prurit récidivants. C'est le cas de la fillette décrite par RUYMANN, chez laquelle les accès de prurit étaient fréquents depuis l'âge de trois mois, et le premier ictère n'apparut qu'à l'âge de huit ans. ROTTHAUWE relève aussi, chez son premier cas, des épisodes de prurit isolé aux âges de 13 mois, 30 mois et trois ans et demi, durant plusieurs semaines, tandis que le premier ictère est observé seulement à l'âge de cinq ans. Ce prurit, comme l'ictère, est parfois saisonnier. Ainsi, chez la malade de SPIEGEL, le prurit récidive chaque année, particulièrement de juin à octobre, jusqu'au premier ictère à l'âge de neuf ans.

Des poussées anictériques avec prurit surviennent aussi en alternance avec les poussées ictériques (SPIEGEL). Elles sont retrouvées pendant l'adolescence (AAGENAES) ou à l'âge adulte (GOLDBERG).

V - LE PRONOSTIC du syndrome de cholostase intrahépatique récidivante bénigne.

- Dernier élément de la définition, l'évolution de la maladie est *tout à fait*

bénigne. Aucun degré de gravité n'est ajouté avec la multiplication des épisodes ; chacun guérit totalement.

- L'existence de complications peut faire contester cette bénignité, puisqu'il y a en particulier sept décès pour les treize malades d'AAGENAES. En fait, le terme de bénin semble choisi surtout en opposition avec celui d'évolution cirrhogène, celle-ci n'étant jamais retrouvée dans la maladie.

- On peut aussi discuter *la valeur de ce pronostic* pour l'évolution à long terme de la maladie, vu que ce syndrome est de connaissance très récente, décrit seulement en 1959 par SUMMERSKILL. Le temps de recul pour juger l'évolution lointaine est encore assez limité : dix à vingt ans environ (SUMMERSKILL, TYGSTRUP, WILLIAMS, SPIEGEL, DARNIS, GOLDBERG, STATHERS, AAGENAES, LESSER), le maximum étant de trente-sept ans pour la malade de SCHAPIRO. Cependant, l'abscence d'aggravation du tableau anatomo-clinique, et surtout la normalisation de tous les signes pathologiques après chaque épisode, sont de bons arguments en faveur d'une évolution bénigne à long terme de la maladie.

- oOo -

LE SYNDROME BIOLOGIQUE

De la même façon que les signes cliniques, les signes biologiques apparaissent lors des poussées et se normalisent totalement en période de rémission, ce qui est très caractéristique de la maladie. Cependant, aucun signe biologique n'est pathognomonique.

Le tableau principal est celui d'une cholostase pure, mais on constate parfois des tableaux mixtes, comportant en plus des signes d'insuffisance hépato-cellulaire ou de cytolyse.

I - EN PERIODE ICTERIQUE

A - LES SIGNES DE CHOLOSTASE PURE caractérisent le syndrome.

1 - L'hyperbilirubinémie

Elle est, bien sûr, constante lors des poussées d'ictère, maximale à leur acmé, avec un chiffre de bilirubine totale régulièrement supérieur à 10 mgr% ml. Des chiffres très élevés ont été notés avec un maximum de 40 mgr pour le premier cas de SUMMERSKILL, 53,2 mgr pour DA SILVA, 44 mgr pour GOLDBERG, 54 mgr pour VACHON.

L'hyperbilirubinémie est de type mixte, la bilirubine conjuguée représentant 60 à 80 % de la bilirubine totale.

- Dans nos deux observations, la bilirubinémie n'est pas si élevée. Comme pour le nourrisson de MARTONI, on obtient des chiffres variant entre 3 et 8 mgr % ml pour la bilirubine totale. La part de bilirubine conjuguée est en général la plus importante, mais elle est très variable.

- Allant de pair avec l'hyperbilirubinémie de type conjugué, le stercobilinogène fécal est diminué, et dans les urines les pigments biliaires sont abondants (DE GROOTE, TYGSTRUP, SUMMERSKILL).

Les sels biliaires, et surtout les pigments biliaires sont trouvés nettement positifs dans les urines de notre cas n° 1, au cours du septième épisode.

2 - Les acides biliaires sériques

Ils ont été particulièrement étudiés par SPIEGEL, GOLDBERG, BIEMPICA, ROTTHAUWE. Ces auteurs ont pu constater l'évolution parallèle de leurs taux et l'intensité du prurit, ainsi que l'intérêt thérapeutique de la cholestyramine.

Chez le sujet normal, les taux d'acides biliaires sériques sont très faibles ou nuls, compris entre 0 et 5,5 µgr/ml pour les acides biliaires totaux, de 0 à 3,5 µgr/ml pour les acides trihydroxylés, de 0 à 1,9 µgr/ml pour les acides dihydroxylés.

3 - Les phosphatases alcalines sont élevées dans tous les cas. Elles reflètent l'importance de la cholostase.

TYGSTRUP remarque que leur courbe suit généralement celle de la bilirubine, mais qu'elle se normalise beaucoup plus tard. Dans son observation, on trouve d'ailleurs un taux considérable de 94 unités KING ARMSTRONG pour une bilirubine totale de 34 mgr % ml.

SUMMERSKILL constate que leur valeur est presque toujours doublée; il trouve aussi un taux de 92 u. K.A.

Si l'augmentation des phosphatases alcalines traduit la rétention biliaire, elle représente aussi, chez l'enfant, la possibilité d'un rachitisme évolutif (AAGENAES).

4 - Le cholestérol et les lipides totaux

- Le cholestérol est élevé au cours des cholostases, avec une augmentation parallèle des fractions totales et estérifiées, lorsqu'elles sont recherchées.

Pour TYGSTRUP, le cholestérol sérique est habituellement élevé à l'acmé de l'ictère; il redevient normal ou à des valeurs basses durant la guérison où le cholestérol non estérifié semble abaissé. Une cholestérolémie supérieure à 3 gr par litre est aussi notée dans les observations de DA SILVA, BIEMPICA, GOLDBERG, STATHERS ou STARK.

- Les cas présentés par AAGENAES montrent l'importance de cette *hyperlipidémie dès la naissance*. En phase néonatale, les triglycérides sont les plus élevés; mais le cholestérol et les phospholipides sont aussi augmentés, et leurstaux se modifieront dans le même sens. L'électrophorèse des lipoprotéines met en évidence une augmentation des fractions prébêta et bêta.

- Les cas 1 et 3 de *ROTTHAUWE* sont aussi intéressants puisque, chez ces enfants, le cholestérol est très augmenté, surtout lors des premiers épisodes où l'on note un taux de 5,08 gr/l à l'âge de 5 ans et demi chez le premier, et de 4,40 gr/l à l'âge de onze mois chez l'autre enfant. Notons que, pour ces malades, à l'acmé de l'ictère, le cholestérol est parfois normal ou même abaissé.

- Dans notre observation n° 2, le cholestérol atteint 5,14 gr/l, la fraction estérifiée représentant 50 %.

5 - La diminution du taux de prothrombine et la stéatorrhée

sont deux autres conséquences de la cholostase. Elles sont dues au déficit en sels biliaires qui sont nécessaires à l'absorption intestinale de la vitamine K liposoluble ou des graisses.

- *L'abaissement du taux de prothrombine* est recherché et noté dans un tiers des observations.

  Il apparaît dès la première description du syndrome de SUMMERSKILL avec 44 % et 24 % pour le cas n° 1, 74 %, 64 % et 17 % pour le cas n° 2. MARTONI trouve un taux de prothrombine peu modifié, à 70 %, chez son nourrisson.

  On peut aussi rappeler la gravité de l'hypoprothrombinémie dans les cas néonataux d'AAGENAES, où elle provoque une véritable maladie hémorragique. A chaque fois, l'injection de vitamine K 1 normalise le taux de prothrombine (SUMMERSKILL, TYGSTRUP, DA SILVA, RUYMANN) et transforme le pronostic chez les nouveaux-nés d'AAGENAES. DARNIS écrit: "La dépression du temps de QUICK et les différents éléments du complexe prothrombinique est bien du type observé dans les obstructions biliaires, puisqu'elle est facilement corrigée par l'administration de vitamine K 1". Ceci réalise en effet le test de KOLLER, qui distingue l'hypoprothrombinémie secondaire à la cholostase de son défaut de synthèse par insuffisance hépatocellulaire.

Dans nos deux observations, le taux de prothrombine est pratiquement normal, de même que les bilans de coagulation complets.

- *La stéatorrhée*

Elle est souvent notée, mais trop peu chiffrée. Certains auteurs s'y attardent quand même, avec en premier SUMMERSKILL en 1959, la chiffrant à 66,4 % du poids des selles deshydratées. TYGSTRUP, chez son premier malade, trouve une stéatorrhée de 48 gr par jour. AAGENAES étudie l'évolution de la stéatorrhée tout au long de la vie de ses malades. Le pourcentage de graisses fécales est de 60 % en période néonatale et se stabilise vers 40 % à l'âge de trois ou quatre ans. De façon générale, il note un coefficient d'utilisation digestive des graisses variant entre 30 et 50 %.

Dans notre cas n° 2, le bilan des graisses est pratiqué avant et après l'introduction de la thérapeutique par la cholestyramine. Avant la cholestyramine, la stéatorrhée est de 4,25 gr par jour, avec un coefficient d'utilisation digestive des graisses à 94 %. Sans cholestyramine, on note des chiffres très voisins: 3,47 gr/jour et 90,5 %.

6 - L'électrophorèse des protéines sériques peut aussi témoigner de la cholostase.

Dès le premier cas de SUMMERSKILL, on note une augmentation des α_2 et des β globulines, retrouvée par la majorité des auteurs, l'albumine étant peu modifiée.

Dans les cas de WILLIAMS, la sérumalbumine est parfois abaissée, mais elle redevient normale en période de rémission, et surtout les α_2 et les β globulines sont régulièrement élevées jusqu'à deux fois leur taux normal, qu'elles reprennent à la fin des poussées. AAGENAES note aussi une diminution modérée de l'albumine et une augmentation des α_2 globulines.

Dans nos deux observations, l'augmentation des α_2 et des β globulines est retrouvée à chaque poussée d'ictère, et pas dans la phase anictérique du cas n° 1, lorsqu'il est hospitalisé pour sa scoliose.

7 - L'étude de l'élimination de la B.S.P. (Bromo Sulfone Phtaléine)

C'est un examen très sensible, permettant en particulier de déceler le moindre signe de rétention. D'autre part, la courbe de rétention de la BSP est du type habituel, régulièrement décroissante, ce qui élimine le diagnostic de maladie de DUBIN-JOHNSON, où l'on constate une réascension caractéristique de la courbe (P2). Lors des poussées d'ictère, la rétention est de 30 à 40 % à la 45ème minute, valeurs habituelles pour les cholostases intrahépatiques; avec la fin de l'épisode, on retrouve une épreuve à la B.S.P. normale (KUHN, WILLIAMS,

SPIEGEL, DA SILVA, BIEMPICA, STARK).

STARK, par exemple, constate une rétention de 33 % à la 45ème minute durant un épisode ictérique, et une baisse à 9 % lors de la rémission. Cependant, DA SILVA, pour son cas n° 1, note une rétention de B.S.P. importante lors d'une phase de rémission, mais celle-ci annonçait de quinze jours une nouvelle poussée. SPIEGEL constate aussi la précocité d'expression de la rétention pour ce test.

Par l'étude analytique (Méthode de WHEELER), MARTONI observe un stockage normal, mais une réduction du transport maximal.

Lors du septième ictère de notre cas n° 1, deux épreuves pratiquées à quinze jours d'intervalle donnent, à la 45ème minute, une rétention de 38 %, puis 29 %, la clearance K étant abaissée à 0,026 puis 0,046. Chez notre cas n° 2, on note une clearance K à 0,060, avec une rétention de 22 % à la 45ème minute.

B - LES SIGNES BIOLOGIQUES NEGATIFS

- Ce sont, d'une part l'absence d'altération d'autres tests hépatiques: les tests de floculation, témoins d'une réaction inflammatoire, sont habituellement trouvés négatifs dans toutes les observations (DARNIS). L'ammoniémie est normale.

- D'autre part, on peut souligner la négativité de certains examens biologiques caractérisant d'autres ictères. Ainsi, l'on pratique en particulier: un bilan d'hémolyse, une recherche de l'antigène Australia. Le déficit en α_1 antitrypsine est éliminé par l'existence d'un pic d'α_1 globulines normales à l'électrophorèse, et surtout un taux normal d'α_1 antitrypsine.

  Un bilan cuprique peut être entrepris, pour éliminer la maladie de WILSON. On remarque cependant une cuprémie élevée dans l'observation d'AAGENAES, de même que pour notre cas n° 1, où elle se chiffre à 200 µgr % ml, avec une coeruloplasmine à 47 mgr % ml, la cuprurie étant normale.

II - EN PERIODE DE REMISSION

Le tableau biologique se normalise progressivement comme le tableau clinique, et certains signes biologiques évoluent de façon plus précise. On a vu, en particulier, que les phosphatases alcalines s'abaissent plus lentement (TYGSTRUP), ou que l'épreuve à la B.S.P. se modifie volontiers avant l'apparition d'une nouvelle poussée d'ictère (DA SILVA).

III - FORMES BIOLOGIQUES PARTICULIERES

1 - Cholostase et cytolyse

. Lors du bilan biologique, on constate souvent un taux de *transaminases* légèrement augmenté, la prédominance variant entre les S.G.O.T. et les S.G.P.T. Leurs valeurs maximales se situent entre 100 et 200 U I par litre (DA SILVA, GOLDBERG, BIEMPICA, STARK, VACHON) au moment des poussées d'ictère.

. GOLDBERG fait une étude analytique détaillée des enzymes hépatiques chez ses deux malades, et il conclut que leur augmentation est trop modérée pour une hépatite aiguë, tandis que le rapport SGOT/SGPT est en faveur d'un syndrome obstructif et non d'une cirrhose. D'autre part, l'Ornityl Carbamyl Transférase n'est augmentée que dans les suites d'une biopsie chirurgicale. Les Isocitrates Deshydrogénases et les Adénosine Déaminase sont très légèrement augmentées et compatibles avec le syndrome cholostatique.

. Les taux de transaminases peuvent être franchement élevés, mais ils sont alors obtenus au cours d'épisodes ictériques prolongés: au quatrième ictère qui dure sept mois, RUYMANN obtient des chiffres élevés: S.G.O.T. à 200 u. et S.G.P.T. à 600 u. AAGENAES relève des taux aussi importants chez ses jeunes malades, les S.G.O.T. atteignant 1400 unités Karmen pour un malade âgé de deux mois; ces taux se réduisent avec l'âge entre 100 et 200 unités.

. Notons enfin que l'étude de la leucine-amino-peptidase montre une augmentation fréquente chez ROTTHAUWE, et un chiffre de 6715 unités internationales par litre dans notre cas n° 1, où les transaminases sont presque normales.

2 - Un certain degré d'atteinte hépatocellulaire

peut aussi s'ajouter à la cholostase, mais cette forme biologique particulière n'est décrite que chez des sujets adultes. Dans plusieurs observations, on note une augmentation très discrète des phosphatases alcalines, et surtout une cholestérolémie basse (KUHN, WILLIAMS, LEVY, VACHON). WILLIAMS et BIEMPICA utilisent la méthode de WHEELER pour préciser la part de la cholostase et celle de l'atteinte hépatocellulaire dans l'épreuve de rétention de la B.S.P. Ils constatent la diminution simultanée du transport maximal Tm et celle de la capacité de stockage S, confirmant l'atteinte hépatocellulaire.

Enfin, l'observation de DARNIS associe une "discrète note de cytolyse" et des "signes indiscutables d'insuffisance hépatocellulaire", si bien que l'auteur rapproche son cas de l'hépatite virale sur le plan biologique.

- oOo -

LE SYNDROME ANATOMOPATHOLOGIQUE

Après l'étude des signes cliniques et biologiques, il est nécessaire de décrire l'aspect histologique, lors des poussées et si possible pendant les phases de rémission, afin d'établir le diagnostic et, par conséquent, le pronostic de la maladie.

Les prélèvements de tissu hépatique se font à l'occasion de *l'exploration chirurgicale*, montrant un foie vert et ferme de cholostase. Complétée par la cholangiographie et la manométrie peropératoire, la laparotomie permet aussi de vérifier l'intégrité des voies biliaires extra-hépatiques et leur perméabilité. Les examens histologiques itératifs se font par des *ponctions-biopsies*.

I - EN PERIODE ICTERIQUE

A - LA MICROSCOPIE OPTIQUE

1 - Elle montre constamment des signes de *stase biliaire* et une *infiltration des espaces portes par des cellules rondes* (SUMMERSKILL, 1965). Ces deux caractères histologiques sont retrouvés dans presque toutes les observations.

a) Les canalicules biliaires

Les canalicules sont *dilatés* par de très nombreux *amas de pigments biliaires* (microthrombi), surtout dans la région centrolobulaire.

b) Les espaces portes

Ils sont le siège d'une discrète infiltration lymphocytaire, avec parfois quelques polynucléaires (BIEMPICA, TYGSTRUP, STARK). Il peut exister aussi une légère augmentation du tissu fibreux (SUMMERSKILL, SCHAPIRO, DA SILVA, KUHN, TYGSTRUP).

2 - Les hépatocytes sont en principe intacts.

Cependant, quelques auteurs décrivent des altérations cytoplasmiques isolées. Ce sont des infiltrations de pigments biliaires (DARNIS, BIEMPICA, ROTTHAUWE), de dépôts lipidiques et de granulations ferriques (BIEMPICA). D'autres auteurs observent quelques signes de nécrose hépatocellulaire (SUMMERSKILL, SCHAPIRO, MARTONI, STARK, TYGSTRUP), mais ces lésions sont discrètes et ne touchent que des cellules isolées.

3 - Les cellules de KUPFFER sont souvent hyperplasiques. Elles contiennent aussi volontiers une accumulation de pigments biliaires (BIEMPICA, STATHERS, ITOH, STARK), des granulations céroïdes (WILLIAMS) ou de gros grains ferriques (BIEMPICA).

4 - Il n'y a pas d'atteinte des canaux biliaires périlobulaires: ils ne sont pas augmentés de nombre et leur structure histologique est normale.

B - LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Elle a été utilisée pour la première fois en 1965 par SUMMERSKILL.

1 - Les canalicules biliaires

- Comme en microscopie optique, on constate la dilatation de certains canalicules par des amas de *substance osmophile* correspondant aux pigments biliaires. Parfois cette substance osmophile réalise "de véritables moulages continus du réseau canaliculaire" (DARNIS). D'autres fois la dilatation concerne seulement quelques groupes de canalicules (DARNIS, BIEMPICA, RUYMANN). Ces dépôts biliaires sont identiques dans toutes les cholostases, qu'elles soient intra ou extra-hépatiques, et ils n'ont donc pas de valeur diagnostique.

- Les *microvillosités* bordant ces canalicules sont raréfiées et altérées. Elles sont irrégulières, raccourcies, émoussées, quelquefois oedématiées et se projetant dans la lumière canaliculaire (RUYMANN).

- Les *passages de HERING* peuvent aussi être dilatés par une substance amorphe (BIEMPICA, RUYMANN).

2 - Des inclusions cytoplasmiques diverses ont été décrites *à l'intérieur des hépatocytes*.

a) On retrouve *les amas de pigments biliaires* (DARNIS, BIEMPICA, RUYMANN, ROTTHAUWE).

b) SUMMERSKILL, en 1965, décrit de nombreuses *vésicules* contenant une substance de densité modérée. La taille de ces vésicules est variable et peut atteindre vingt fois celle des mitochondries. Elles sont situées en regard des sinusoïdes ou des canalicules biliaires (DA SILVA), dans les zones riches en glycogène (DARNIS). SUMMERSKILL constate leur disparition pendant les périodes de rémission, et il pense qu'elles sont spécifiques du syndrome; au contraire, pour d'autres auteurs (DARNIS, DA SILVA), cet aspect paraît banal en pathologie humaine.

c) La richesse *en glycogène* est soulignée par DARNIS. Des "corps glycogéniques" sont constitués par l'empilement de feuillets membraneux lisses contenant les grains de glycogène.

d) Parfois on observe des dépôts de *lipofuchsine* (BIEMPICA), comme dans la maladie de DUBIN-JOHNSON, la cholémie de GILBERT ou les surcharges métalliques.

3 - Les cellules de KUPFFER

Elles sont augmentées de volume. Leur cytoplasme contient de nombreux corps denses à contours nets mais irréguliers, correspond aux pigments biliaires (RUYMANN).

4 - On ne signale encore aucune anomalie des espaces portes.

En somme, la microscopie électronique ne montre pas de lésions bien spécifiques, sauf peut-être, la raréfaction des microvillosités.

II - EN PERIODE DE REMISSION

. En période de rémission, les lésions histologiques disparaissent presque totalement, même dans les formes ayant présenté des signes de nécrose hépatocellulaire. Au maximum, certains auteurs retrouvent une petite dilatation canaliculaire ou quelques anomalies des microvillosités (DA SILVA, BIEMPICA). Il n'y a jamais de fibrose portale. La disparition de la stase biliaire et de l'infiltration périportale sont, pour RUYMANN, l'élément le plus caractéristique du syndrome.

. On peut aussi remarquer la reprise de l'activité nucléoside phosphatasique par les cellules canaliculaires, alors qu'elle avait totalement disparu en période ictérique (BIEMPICA).

III - FORMES HISTOLOGIQUES

1 - Dans certaines observations présentant un syndrome biologique souvent impur, on remarque *des lésions histologiques plus importantes.*

a) Ainsi, lors de la cinquième rechute, DE GROOTE observe en plus de la cholostase "une discrète cytolyse parenchymateuse et une infiltration inflammatoire des espaces portes, avec discrète fibrose". Mais ces lésions ne seront pas retrouvées par la suite, en particulier à la biopsie suivante, pratiquée sept ans plus tard par DARNIS.

b) D'autres observations peuvent être considérées comme des *"formes de transition" avec la cirrhose biliaire.*

. WILLIAMS constate une dégénérescence hépatocellulaire et une infiltration des cellules inflammatoires dans des zones dépourvues de pigments biliaires; ceci souligne d'ailleurs l'indépendance de ces lésions vis à vis de la cholostase. Il décrit aussi une fibrose centrolobulaire, une prolifération ductale, et souvent une régénération cellulaire.

. KUHN note des lésions de dégénérescence et de régénérescence hépatocellulaire, ainsi qu'une fibrose. Il doute alors de la bénignité absolue pour l'avenir éloigné de ses malades.

. LEVY décrit une dégénérescence homogène atrophique de certains hépatocytes, et surtout des espaces portes élargis, scléreux, inflammatoires, et une prolifération ductulaire. Il étudie alors son prélèvement par la méthode de BUYSSENS avec cent cinquante coupes successives, reconstruisant dans les trois dimensions un canal biliaire sur une longueur de 700 µ. Les obstructions subtotales étagées de la lumière canalaire sont dues à un gonflement protoplasmique d'apparence oedémateux des cellules épithéliales.

2 - L'évolution du tableau histologique selon l'âge des malades

peut faire apparaître des aspects particuliers avant d'aboutir au tableau habituel de l'adulte. Ainsi, chez ses nourrissons, AAGENAES observe de nombreuses *cellules géantes*, comme dans toutes les affections hépatiques de la *période néonatale*, l'hépatite en particulier. A l'intérieur des cellules géantes, des hépatocytes et des cellules de KUPFFER s'accumulent des *granulations* pigmentaires, composées de bile, mais aussi de fer, de lipofuchsine ou de mélanine. Vers l'âge de cinq ans, les cellules géantes sont bien moins nombreuses et les granulations sont constituées uniquement de bile; la cholostase intracanaliculaire devient plus nette. Il n'y a *pas d'évolution cirrhogène*, mais, au contraire, la structure hépatique est de plus en plus conservée lors des biopsies successives.

Nous observons une évolution histologique *analogue pour notre cas n° 2.* Lors de la première biopsie, pratiquée à l'âge de sept mois, la présence de nombreuses cellules géantes multinucléées et d'une légère fibrose, fait suspecter l'hépatite. Mais, à l'âge de seize mois, un examen histologique de contrôle en période de rémission, ne montre même plus de rétention biliaire.

- oOo -

D I A G N O S T I C

LE DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif de ce syndrome anatomoclinique se fait selon sa première dénomination, due à SUMMERSKILL: ictère par cholostase intrahépatique, récidivant, bénin.

- En présence de l'ictère, il faut donc prouver d'abord sa *nature cholostatique*: par la clinique avec en particulier le prurit, la décoloration des selles, et par les examens biologiques (Bilirubinémie de type mixte avec augmentation des phosphatases alcalines, des α_2 et β globulines).

- L'origine *intrahépatique* de la cholostase est prouvée par l'absence d'anomalie des voies biliaires extrahépatiques, normalement apparentes à l'examen radiologique, et affirmée par l'exploration chirurgicale, indispensable chez le nouveau-né. L'étude anatomopathologique du tissu hépatique montre la cholostase, mais pas de lésion vraiment spécifique. Elle élimine un aspect d'évolution cirrhogène.

- *Le caractère évolutif bénin* par des *poussées* de cholostase répétées mais guérissant totalement sur les trois plans, clinique, biologique et histologique, constitue l'élément le plus caractéristique de la maladie. Le diagnostic ne sera donc jamais porté en présence d'une seule poussée d'ictère, si l'on ne connaît pas d'antécédent familial.

°
° °

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il se fait surtout avec les cholostases d'allure chronique, et la rareté de ce syndrome les fait envisager souvent avant lui.

I - LES ICTERES A BILIRUBINE LIBRE

Ils ne posent pas de problème diagnostique, puisque, par définition, leur expression biologique les distingue nettement des formes cholostatiques. On peut toutefois rappeler très rapidement les principales étiologies des ictères à bilirubine libre, dont la plupart surviennent dès la période néonatale.

1 - On exclut d'abord l'ictère physiologique du nouveau-né.

2 - Les ictères hémolytiques

. Leur groupe comprend, d'une part les ictères hémolytiques du nouveau-né par *incompatibilité foetomaternelle* du système Rhésus, ABO, ou de sous groupes plus rares.

. D'autre part, l'ictère peut être inclus dans un tableau particulier *d'anémie hémolytique*, souvent révélée plus tard. La maladie de MINKOWSKI et CHAUFFARD en représente le type le plus classique; elle est d'ailleurs retrouvée dans les antécédents héréditaires du malade étudié par DARNIS.

3 - Les ictères métaboliques dus à un *trouble de la glycuroconjugaison*

a) Parfois il s'agit seulement d'un trouble fonctionnel:

- l'ictère de l'enfant nourri au sein et l'hyperbilirubinémie néonatale familiale transitoire, isolés par ARIAS, sont secondaires à l'inhibition de la glycuroconjugaison par un progestatif d'origine maternelle, ou une substance analogue, transmis par le lait ou à travers le placenta;

- l'ictère *néonatal prolongé de l'hypothyroïdie* serait dû à une insuffisance d'activation de la glycuroconjugaison par défaut de thyroxine;

- l'ictère chronique *associé à une obstruction digestive*, en particulier par sténose du pylore, disparaît après la levée chirurgicale de l'obstacle. On constate une baisse de l'activité glycuronyl-transférase, mais la cause en est encore mal connue.

b) Le déficit constitutionnel en glycuronyl transférase s'exprime selon deux degrés d'intensité:

- Dans la *maladie de CRIGLER et NAJJAR*, d'expression homozygote, l'ictère est très précoce et très intense dès les premiers jours de la vie. L'évolution est rapidement fatale par ictère nucléaire.

- *La cholémie familiale de GILBERT* représente la forme mineure de ce déficit enzymatique, par transmission génétique hétérozygote de la même tare. L'ictère est alors très discret et souvent constaté tardivement. Son évolution irrégulière, avec des poussées de recrudescence, peut le rapprocher cliniquement de la cholostase récidivante bénigne. En fait, il s'en distingue formellement, puisqu'il n'est pas un ictère cholostatique.

II - LES ICTERES A BILIRUBINE CONJUGUEE OU MIXTE

Ces ictères posent le véritable problème du diagnostic. On peut en distinguer schématiquement quatre grands types: d'abord les ictères infectieux, les ictères médicamenteux, puis les ictères par anomalie anatomique des voies biliaires, enfin les ictères métaboliques.

1 - Les ictères infectieux

A - Dans la période néonatale, les ictères infectieux sont souvent un épiphénomène au cours d'une infection néonatale sévère.

a) Il s'agit le plus souvent d'un état septicémique grave à pyogènes, où l'atteinte hépatique représente une des atteintes viscérales. Les germes en cause sont surtout des entérobactéries : colibacilles, parfois protéus, ou même pyocyanique. Ce sont parfois des listerias, des staphylocoques, des streptocoques.

b) Rarement, il s'agit d'une hépatite spécifique de la syphilis ou de la tuberculose congénitale.

c) La toxoplasmose congénitale peut comporter une hépatite qui s'ajoute au tableau de foetopathie. Son diagnostic est sérologique.

d) Des hépatites virales particulières au nouveau-né sont aussi des épiphénomènes au cours de certaines atteintes virales congénitales. Celles-ci réalisent un tableau septicémique (herpès), ou de foetopathie (inclusions cytomégaliques, exceptionnellement coxsackie B et varicelle) ou, en plus, d'embryopathie (rubéole).

Dans tous ces ictères infectieux, le diagnostic est évoqué par le contexte obstétrical, l'aspect clinique particulier à chaque infection. Il sera précisé par les études bactériologiques ou sérologiques.

B - L'hépatite virale

C'est un diagnostic important. Il est difficile en période néonatale, où la contamination s'est faite à travers le placenta, le plus souvent par le virus B. A cet âge, les tests hépatiques ont peu de valeur, les transaminases sont peu augmentées, l'antigène Australia est rarement trouvé. Notons que l'hypertyrosinémie et l'hyperméthioninémie seraient des éléments en faveur de l'hépatite. L'évolution se fait volontiers vers la cholostase, rapprochant encore plus l'hépatite néonatale de la cholostase récidivante bénigne; leur aspect histologique est d'ailleurs très voisin, puisque l'on observe des cellules géantes multinucléées dans les deux cas (AAGENAES).

En dehors de la période néonatale, le diagnostic d'hépatite virale est plus facile, et sa fréquence dominante.

C - D'autres hépatites infectieuses, plus rares, apparaissent dans un contexte particulier: les spirochétoses ou la mononucléose infectieuse.

2 - Les ictères médicamenteux

Un tableau de cholostase peut apparaître assez rapidement après la prise de certains médicaments, tels que les dérivés en C 17 de la testostérone (méthyltestostérone et noréthandrolone) ou la chlorpromazine. Mais la liste des produits ictérigènes devient actuellement très longue; notons en particulier la Rifamycine, antituberculeux de choix, dont l'emploi exige une surveillance régulière des transaminases.

3 - Les ictères par anomalie anatomique des voies biliaires

Ils constituent un diagnostic différentiel important, éliminé seulement par l'exploration chirurgicale avec cholangiographie et biopsie hépatique. Leur évolution spontanée se fait vers la cirrhose biliaire.

A - Les Ictères chirurgicaux

a) Les malformations des voies biliaires extra-hépatiques

L'ictère se manifeste dès la période néonatale, mais un début retardé après le premier mois peut se voir. L'aspect clinique et biologique est celui d'une cholostase pure, mais l'évolution verra apparaître les signes de cirrhose. Le diagnostic est affirmé par l'exploration chirurgicale, avec cholangiographie peropératoire, qui précisera le type anatomique selon la classification de LADD et GROSS, permettant dans les types I et III un traitement chirurgical.

b) Le pseudokyste du cholédoque

Il est évoqué chez l'enfant plus âgé, après six mois, en présence d'un ictère rétentionnel évoluant par intermittence. Les signes cliniques accompagnateurs sont la douleur et la perception d'une tumeur au niveau de l'hypocondre droit. Le pseudokyste du cholédoque est souvent associé à d'autres malformations du tractus biliaire intra ou extra-hépatique, décelées notamment par la cholangiographie peropératoire. Son traitement est chirurgical.

c) Une lithiase biliaire peut aussi être la cause d'un ictère chez l'enfant, de même qu'une compression extrinsèque du pédicule par une anomalie vasculaire, une bride ou une adénite.

B - L'absence de voies biliaires intrahépatiques

Elle est encore plus rare que les malformations des voies biliaires extra-hépatiques. L'ictère n'apparaît qu'au deuxième ou au troisième mois. L'évolution cirrhogène est plus lente, permettant une survie de cinq à dix ans, avec un retentissement sur le développement staturopondéral de l'enfant. Sur le plan histologique, la maladie de MAC-MAHON-TANNHAUSER atteint les canaux biliaires interlobulaires sous deux modes: l'un congénital: c'est l'atrésie des voies biliaires intra-hépatiques, où l'absence de canaux biliaires interlobulaires est plus ou moins complète, contrastant avec de nombreux canalicules périlobulaires. L'autre, acquis, où l'ictère évolue par poussées: c'est la cholangiolite. Les canaux biliaires interlobulaires altérés sont écrasés par un manchon lymphoplasmocytaire.

4 - Les ictères métaboliques de type cholostatique

A - Certaines affections métaboliques congénitales sont susceptibles de s'accompagner d'un ictère.

a) Les ictères de la galactosémie et de l'intolérance au fructose.

- Dans la galactosémie, l'ictère est précoce et intense, s'associant aux troubles digestifs et à la cataracte précoce. Le diagnostic est affirmé par l'absence de galactose-1 phosphate-uridyl-transférase dans les hématies.

- L'intolérance au fructose. Suspectée en particulier en présence de vomissements, de troubles hypoglycémiques, elle débute plus rarement par un ictère.

b) La tyrosinose congénitale , qui associe une tubulopathie avec rachitisme vitaminorésistant, des troubles digestifs précoces, un retard staturo-

pondéral. Le diagnostic est affirmé par l'élévation du taux sanguin de tyrosine et de ses différents métabolites dans les urines.

c) Les dyslipoïdoses ictérigènes

Certaines formes précoces de la maladie de NIEMANN-PICK présentent un ictère dès les premiers jours de vie. Il se prolonge jusqu'au deuxième mois, avec une évolution irrégulière, et s'accompagne d'alternances de décoloration et de recoloration des selles, réalisant un ictère cholostatique pseudomalformatif.

d) Le déficit en α_1 antitrypsine

Il se manifeste, dès les premiers jours de vie, par un ictère de type cholostatique, s'accompagnant d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie. Le diagnostic est affirmé par l'absence de pic α_1 à l'électrophorèse, et surtout des taux effondrés d' α_1 antitrypsine avec un tracé de type homozygote de type ZZ à la double électrophorèse. L'aspect histologique associe à la cholostase une fibrose portale, et des "globules cytoplasmiques" caractéristiques sont contenus dans les hépatocytes. L'évolution est cirrhogène.

e) La maladie de WILSON

Le syndrome extrapyramidal n'est pas toujours évident, et on observe parfois des ictères à rechute. La cuprémie et la coeruloplasmine sont basses, la cuprurie augmentée. L 'étude histologique met en évidence une cirrhose à gros nodules.

B – Deux groupes d'ictères métaboliques constitutionnels

à bilirubine mixte, se rapprochent fortement de la cholostase récidivante bénigne. Leur expression est aussi purement hépatique.

a) La maladie de DUBIN-JOHNSON et le syndrome de ROTOR

- Il s'agit de maladies familiales, à évolution bénigne, qui débutent dans l'enfance, et sont parfois décelées dès les premiers mois de vie. Cliniquement, elles se manifestent par un ictère chronique peu intense, évoluant avec des recrudescences paroxystiques sans période de rémission vraie. Il n'y a pas de prurit. Le syndrome biologique correspond à une rétention biliaire nette, avec augmentation de la bilirubine de type mixte, surtout conjuguée, et une élévation des phosphatases alcalines. L'élimination de la B.S.P. est particulière: à partir de la 30ème ou de la 45ème minute, on constate une réascension du taux sanguin du colorant; c'est la pente P_2 caractéristique du syndrome. Elle aboutit à un second sommet, dont l'étude montre qu'il correspond à une fraction lente, c'est-à-dire à la

B.S.P. qui a été conjuguée. Cette épreuve traduit un phénomène de régurgitation du colorant par l'hépatocyte, après avoir été conjugué. La capacité de stockage est inchangée, mais le transport maximal est réduit, confirmant le défaut exclusif de l'excrétion biliaire.

- Contrairement à la cholostase récidivante bénigne, l'opacification radiologique des voies biliaires est impossible. Dans la maladie de DUBIN-JOHNSON, le foie est d'un volume normal, avec une coloration noire caractéristique. C'est la "black liver jaundice". A l'examen histologique, on constate une surcharge pigmentaire des hépatocytes en lipofuchsine et en mélanine. Cet aspect est spécifique de la maladie de DUBIN-JOHNSON, et il la distingue du syndrome de ROTOR.

b) Le groupe des cholostases intrahépatiques familiales progressives

Cette dénomination récente est due à BALLOW (1973). Elle regroupe les syndromes cholostatiques familiaux caractérisés par une évolution progressive et, sur le plan histologique, une pauvreté en canaux biliaires interlobulaires.

. *Le plus classique* de ces syndromes de cholostase familiale progressive est *le syndrome des BYLER*. Il a été isolé en 1969 par CLAYTON chez sept membres de quatre fratries dans une communauté AMISH. Ces malades ont un ancêtre commun, Jacob BYLER, et portent le même nom.

Cliniquement, après une période où l'ictère apparaît de façon épisodique, l'ictère devient permanent, entre un et quatre ans. Un syndrome diarrhéique important avec stéatorrhée apparaît dès les premiers mois de vie. La malabsorption est à l'origine d'une hypotrophie sévère, parfois d'un rachitisme. On constate une hépatomégalie et une splénomégalie. L'évolution se fait vers la cirrhose, avec une issue fatale chez cinq malades entre 17 mois et 8 ans.

Le tableau biologique est celui d'une cholostase banale au début. Les voies biliaires sont normales à l'examen radiologique. L'étude histologique montre, en plus de la cholostase, des lésions sévères de fibrose périportale, de dégénérescence, et des nécroses cellulaires généralisées, sans signe de régénérescence.

. *D'autres auteurs* ont décrit des syndromes semblables: LINARELLI rapporte un nouveau cas apparenté à ceux de CLAYTON. GRAY et SAUNDERS décrivent, chez deux soeurs, un syndrome voisin avec évolution fatale avant l'âge de trois ans. JUBERG ajoute quatre nouveaux cas familiaux, où le retard mental est important.

On remarque encore, dans la littérature, trois cas familiaux de WILLIAMS, et trois autres de SHARP, non apparentés.

. BALLOW, qui apporte deux nouvelles observations chez deux frères, fait une

étude synthétique de ces différents syndromes de cholostase familiale progressive. Il distingue ce groupe de la cholostase récidivante bénigne et de l'atrésie des voies biliaires intra-hépatiques selon trois degrés d'altération des canaux biliaires interlobulaires: pauvreté ou hypoplasie dans le premier cas, aspect normal dans le second, atrésie totale dans le troisième. En comparant aussi leur évolution clinique, il place la cholostase familiale progressive à mi-chemin entre la cholostase récidivante bénigne et l'atrésie des voies biliaires intra-hépatiques.

- oOo -

P A T H O G E N I E

Le mécanisme particulier du syndrome anatomoclinique décrit par SUMMERSKILL est encore mal connu. Diverses théories sont avancées par les auteurs à l'occasion des publications de leurs cas, en s'appuyant sur les données biochimiques et histologiques.

I - L'ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Elle permet d'avancer quelques hypothèses à propos de la stase biliaire. Les unes concernent le mécanisme général de la cholostase, les autres sont plus spécifiques de la cholostase intra-hépatique récidivante bénigne.

A - La cholostase

. SCHAFFNER et POPPER constatent que l'aspect histologique est identique en cas de cholostase intra-hépatique et lors des cholostases extra-hépatiques. Cependant, l'administration de noréthandrolone chez l'homme, et expérimentalement chez le rat, provoque ces lésions avant l'apparition de l'ictère. Aussi, dans la cholostase intra-hépatique, ces lésions leur paraissent *primitives*, contrairement aux lésions de cholostase par obstacle extra-hépatique.

. *D'autres auteurs s'opposent à cette théorie* en considérant l'aspect canaliculaire comme le résultat de la stase biliaire (STEINER, CARRUTHERS). BIEMPICA apporte la même réserve à la suite de son étude histologique et histochimique: l'activité nucléoside phosphatasique, disparue lors des poussées, réapparaît en période de rémission. Or, ce même phénomène a déjà été décrit chez le rat (NOVIKOFF, BIRNS) en supprimant une ligature expérimentale de la voie biliaire principale, et aussi chez l'homme après la cure chirurgicale d'une obstruction biliaire.

B - Un aspect histologique particulier retient l'attention de certains auteurs:

- SUMMERSKILL, en 1965, fait avec DICKSON la première étude en microscopie électronique. En période ictérique, ces auteurs découvrent des *vésicules claires*

intra et extra cellulaires, qui disparaissent en période de rémission. Ne les retrouvant pas dans les autres cas d'ictères cholostatiques, SUMMERSKILL en fait une lésion très caractéristique de la maladie: ces vésicules correspondraient à la rétention d'un produit métabolique anormal, s'accumulant dans le foie à cause d'un trouble excrétoire encore inconnu. Mais nous avons vu aussi que cette spécificité est très contestée, en particulier par DICKSON, DA SILVA ou DARNIS, pour qui cet aspect paraît banal en pathologie humaine.

- Plus intéressantes sont les études des LEVY. En effet, elles expliquent le trait principal du syndrome: la récurrence avec normalisation de tous les signes en dehors des poussées de la maladie. En utilisant la "méthode de reconstruction de BUYSSENS", l'auteur met en évidence le phénomène de gonflement cellulaire au niveau de l'épithélium canalaire. Cette *lésion oedémateuse est donc labile* et permet un retour à la normale du flux biliaire intracanalaire, à l'opposé des lésions destructrices observées dans les cirrhoses biliaires primitives.

II - LA PHYSIO-PATHOLOGIE DU SYNDROME

L'orientation actuelle des recherches se fait principalement vers l'existence *d'anomalies métaboliques* au niveau de la bilirubine et surtout des sels biliaires.

A - Le métabolisme de la bilirubine

Il est mis en cause par TYGSTRUP. Chez tous ses malades, la bilirubine libre est normale ou légèrement basse. Chez ses deux derniers cas, la disparition de la bilirubine libre injectée est plus rapide que normalement, et pour le cas n° 5 il constate le stockage considérable d'un monoglycuronide alcalino-stable de la bilirubine. TYGSTRUP en conclut que le défaut métabolique du syndrome semble être *une formation excessive de conjugués anormaux de la bilirubine*.

B - Le métabolisme des sels biliaires

Plusieurs observations mentionnent un taux d'acides biliaires sériques élevé, mais elles présentent rarement une analyse détaillée, en particulier pour l'acide lithocholique non conjugué (TYGSTRUP, ROTTHAUWE).

Or, différentes études ont mis en évidence l'importance de ce sel biliaire pour le phénomène de cholostase intra-hépatique. Après des expériences chez l'animal (JAVITT, SCHAFFNER), une théorie remarquable a été avancée avec les travaux de SCHAFFNER et POPPER (1969):

Au départ, différents facteurs viraux ou toxiques induisent une altération du

réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes. Leur hypertrophie s'accompagne d'une diminution de *l'activité enzymatique d'hydroxylation*. Ainsi la production de cholates trihydroxylés (acide cholique) est réduite, entraînant une accumulation d'acides monohydroxylés (acide lithocholique) et dihydroxylés (acide chénodéoxycholique).

Parvenus dans la lumière intestinale, ces sels subissent une *deshydroxylation par la flore intestinale*, les ramenant à l'état d'acide lithocholique, monohydroxylé. Celui-ci est ensuite réabsorbé et de nouveau excrété dans la bile, suivant le *cycle entéro-hépatique*.

- L'acide lithocholique devient donc de plus en plus abondant dans le flux biliaire, au détriment des autres sels biliaires di et tri-hydroxylés. Sa faible teneur en fonctions hydroxyles diminue la propriété hydrophile des micelles alliphatiques normales, ce qui entraîne une diminution de la sécrétion d'eau et des électrolytes composant le flux biliaire.

- L'épaississement de la bile par l'agrégation micellaire et la réduction du flux biliaire réalise la cholostase. Cette bile anormale entraîne des lésions cytologiques secondaires au niveau des microvillosités, ou même du réticulum endoplasmique lisse, entretenant alors le phénomène.

Pour le syndrome de cholostase intra-hépatique récidivante bénigne, il faut en plus expliquer *la récession de cette cholostase*. Selon TYGSTRUP, lorsque la cholostase est réalisée totalement, elle coupe le cycle entéro-hépatique en supprimant l'étape intestinale qui produit l'acide lithocholique. Ainsi le rapport normal des différents sels biliaires se rétablit et la bile retrouve sa constitution physiologique. Cette hypothèse peut expliquer l'intérêt thérapeutique de la *cholestyramine:* ce produit, captant les sels biliaires dans la lumière intestinale, facilite la rupture du cycle entéro-hépatique.

III - THEORIE IMMUNOLOGIQUE

Un processus auto-immunologique a aussi été proposé devant cette maladie considérée comme idiopathique. En 1968, HECHT pratique une exploration immunologique détaillée chez sa malade, et il trouve des anticorps anti-foie et anti-mitochondries. Cependant, ces résultats ne sont pas significatifs, car ils sont trop diversement et modérément pathologiques.

HAAS, en 1972, décèle aussi chez sa malade des anticorps anti-foie et il entreprend alors un traitement immunosuppresseur. En fait, les arguments pour une théorie autoimmune de la cholostase sont encore bien insuffisants.

- oOo -

T R A I T E M E N T

Aucun traitement spécifique n'est actuellement déterminé pour cette maladie apparemment idiopathique, et dont le mécanisme pathogénique est encore incertain. Les différents auteurs ont proposé des thérapeutiques variées, médicales et parfois chirurgicales; les plus intéressantes sont le phénobarbital et la cholestyramine.

- Souvent, un *régime* riche en calories, en protéïnes, et pauvre en graisses est conseillé. La *vitaminothérapie* K et D prévient les complications hémorragiques et le rachitisme.

- *Le tubage duodénal* n'a pas été utilisé chez l'enfant dans la littérature, ni dans nos cas. Son emploi chez l'adulte (SUMMERSKILL, LEVY) ne semble d'ailleurs pas concluant.

1 - Le drainage chirurgical du cholédoque

Il est utilisé par SUMMERSKILL dès ses premières observations: un tube en T est laissé dans le cholédoque pendant 6 à 7 mois et l'ictère pâlit.

Chez la malade de SPIEGEL, un drain est laissé six mois après la seconde laparotomie exploratrice. Quand le tube est clampé plus de vingt-quatre heures, le prurit se développe, et il cesse rapidement quand le drainage est rétabli. Le tube est enlevé en août 1961 et le prurit reprend jusqu'à septembre 1963. Dans cette observation, le drainage biliaire semble donc assez bénéfique.

Ce drainage chirurgical du cholédoque n'est cependant guère pratiqué dans un but thérapeutique, probablement en raison du siège intra-hépatique de la cholostase. Mais, en facilitant l'évacuation des voies biliaires extra-hépatiques, il peut être responsable d'une diminution de pression dans tout le système biliaire. En outre, il dévie l'acide lithocholique en excès de la même manière que la cholestyramine, et facilite ainsi la rupture du cycle entéro-hépatique, donc le rétablissement d'un flux biliaire normal.

Pour notre cas n° 2, l'exploration chirurgicale des voies biliaires, pratiquée à l'âge de six mois et demi, a été complétée par une neurectomie périartère hépatique et une cholecystectomie. Le drainage biliaire est laissé pendant un

mois et demi, et la nouvelle poussée d'ictère ne survient qu'à l'âge de vingt-trois mois.

2 - Corticoïdes et A.C.T.H.

Cette thérapeutique est aussi utilisée dès la première observation de SUMMERSKILL en 1959. L'auteur constate une atténuation de l'ictère et une chute de la bilirubine seulement avec 100 unités de Cortrophine pendant douze jours, ou 50 à 100 mgr par jour de prednisone pendant une semaine, chez sa malade âgée de quarante ans.

RUYMANN utilise la Prednisone à la dose de 30 mgr par m2 et par jour, deux semaines après le cholecysto-duodénostomie chez sa malade âgée de dix ans. En une semaine, la bilirubinémie tombe de 18,4 à 6,6 mgr % ml. De même, l'épisode suivant est contrôlé avec une dose de 60 mgr par m2 et par jour. La bilirubinémie s'élève après l'arrêt de la corticothérapie et elle retombe lors de sa réintroduction. Malgré la difficulté de discerner la part de la thérapeutique et celle de l'évolution spontanée, RUYMANN attache un certain intérêt à la corticothérapie lorsqu'elle est utilisée tardivement.

D'autres auteurs, comme WILLIAMS, ITOH, constatent l'efficacité de la corticothérapie, parfois variable (DA SILVA), tandis que d'autres encore (KUHN, DARNIS, STATHERS, STARK, TYGSTRUP) ne constatent aucune amélioration en l'employant chez leurs malades.

3 - Le phénobarbital

L'intérêt du phénobarbital était déjà bien connu dans les ictères à bilirubine libre pour sa propriété d'augmenter les phénomènes de conjugaison hépatocytaire de la bilirubine et de la B.S.P ., en stimulant la glycuronyl-transférase microsomale.

a) Récemment, à la suite des publications américaines de STIEHL et de SHARP, on a envisagé une nouvelle utilisation du phénobarbital concernant cette fois-ci l'excrétion biliaire de la bilirubine conjuguée.

L'observation de STIEHL compare les résultats obtenus chez trois jeunes enfants: la première, âgée de 48 mois, présente une atrésie des voies biliaires intra-hépatiques; la deuxième, âgée de 60 mois, une cholostase récidivante idiopathique; la troisième, âgée de deux mois, une atrésie des voies biliaires extra-hépatiques. Chez la deuxième malade, le traitement est commencé trois semaines après le début d'une poussée d'ictère, et STIEHL constate, au bout de cinq jours, une chute de la bilirubine de 17,4 à 5,4 mgr % ml, des sels biliaires sériques de 123 µgr à 13 µgr/ml, et une augmentation de l'excrétion fécale du Rose Bengale marqué à l'iode 131 sur 72 heures.

Parallèlement, l'ictère et le prurit disparaissent. A l'arrêt du traitement, le prurit reprend, en même temps que les sels biliaires sériques remontent à 82 µgr/ml.

Les résultats positifs de ce traitement au phénobarbital chez les deux premiers malades, qui présentent une cholostase intra-hépatique, ne sont pas retrouvés chez le troisième, où il s'agit d'un obstacle extra-hépatique. Cette propriété du phénobarbital concerne donc bien le phénomène de *l'excrétion biliaire*, d'autant que l'excrétion du Rose Bengale ou du Vert d'Indocyanine, ne nécessitant pas de conjugaison, est aussi stimulée.

b) D'autres auteurs ont utilisé le phénobarbital. THOMSON, en 1968, ne trouve cependant que des résultats moyens dans quatre cas de cholostase intra-hépatique, la bilirubinémie ne baissant que de 50 %.

LEVY et NUSINOVICI, en traitant des hépatites cholostatiques, notent une baisse de moitié de la bilirubinémie, sans guérison,pour des cas évoluant déjà depuis longtemps. Au contraire, pour ceux d'installation récente, la bilirubinémie diminue et il obtient une guérison.

c) *Le mécanisme d'action* du phénobarbital n'est pas encore totalement compris. STIEHL, en 1971, observe que l'excrétion fécale de cholates et de chénodéoxycholates marqués double pendant le traitement au phénobarbital, chez un malade dont le pool total des sels biliaires avait été marqué.

De plus, il remarque un taux de cholates supérieur à celui de chénodéoxycholates en cas de cholostase intra-hépatique, et l'inverse en cas d'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques.

4 - La cholestyramine

. Cette thérapeutique est d'abord utilisée contre le prurit, qui représente le signe fonctionnel le plus désagréable de la maladie. Son effet est bien ressenti par les malades de TYGSTRUP.

Mais, en plus, la cholestyramine semble pouvoir agir sur l'évolution même des poussées de cholostase. En effet, cette substance est une résine qui a la propriété de se combiner aux sels biliaires. Ainsi, dans la lumière intestinale, elle les fixe et bloque leur réabsorption physiologique, interrompant leur cycle entéro-hépatique.

. SPIEGEL s'intéresse particulièrement à l'effet de la cholestyramine chez sa jeune malade âgée de 14 ans. Il utilise d'abord une dose de 8 gr par jour, mais elle est insuffisante. Une amélioration clinique n'est obtenue qu'avec une dose de 16 gr par jour, répartie en quatre prises; en même temps les valeurs biologiques se normalisent (Bilirubine, phosphatases alcalines,

acides biliaires sériques). Il constate d'ailleurs une évolution parallèle entre l'intensité du prurit et l'élévation des acides biliaires sériques tri et di hydroxylés. Avant le traitement, leur taux est dix fois le taux normal, avec 38,5 µgr/ml de tri hydroxylés, et 16,2 µgr/ml de dihydroxylés. Et, onze jours après l'institution du traitement, la fillette est complètement guérie, avec un taux d'acides biliaires sériques nul.

D'autre part, la bilirubinémie est tombée de 11,3 à 2,5 mgr % ml et les phosphatases alcalines de 18,8 à 9,4 unités Bodanski. Quand, au bout de trois mois, la cholestyramine est arrêtée, on constate la réapparition progressive du prurit et une légère concentration des acides biliaires tri et di-hydroxylés à 3,1 et 2,3 µgr/ml, la bilirubine à 0,9 mgr % ml, et surtout une remontée des phosphatases alcalines à 18 unités Bodansky. Le traitement est alors repris et le tout se normalise rapidement.

SPIEGEL rapproche cette thérapeutique par la cholestyramine du drainage biliaire par un tube en T, car ces deux méthodes diminuent le prurit en abaissant la concentration des acides biliaires sériques. Le tube en T évacue directement hors de l'organisme les acides biliaires, et la cholestyramine les soustrait du cycle entéro-hépatique en les liant en un complexe inabsorbable par la lumière intestinale.

. GOLDBERG, en 1967, utilise une dose moins importante de cholestyramine (12 mgr /jour) chez son premier malade, âgé de 42ans. De la même façon, le prurit disparaît rapidement, parallèlement à la normalisation des taux sériques d'acides biliaires, de bilirubine; celle des phosphatases alcalines est un peu retardée. Pour les rechutes suivantes, les résultats sont aussi bons, quoique plus longs à obtenir.

GOLDBERG constate aussi le même succès chez son deuxième malade. Cependant, il discute le rôle de cette thérapeutique dans la guérison de ces poussées d'ictère dont l'évolution est déjà spontanément favorable.

. *D'autres auteurs* n'obtiennent que des résultats médiocres avec la cholestyramine (WILLIAMS, SUMMERSKILL, ROTTHAUWE), mais ils utilisent une dose de 10 gr par jour, qui est insuffisante, comme l'a montré SPIEGEL. En outre, la tolérance de la cholestyramine est souvent mauvaise, puisqu'elle augmente le syndrome de malabsorption en rompant le cycle entéro-hépatique des sels biliaires.

. Chez notre deuxième malade, la cholestyramine a été utilisée pendant quinze jours en fin d'ictère avec un résultat discret, mais elle soulage le prurit; d'autre part, elle diminue légèrement l'absorption des graisses.

- oOo -

CONCLUSIONS

L'ictère cholostatique récidivant bénin a été individualisé en 1959 par SUMMERSKILL et WALSHE à Londres, et depuis cette première description on peut compter plus de soixante publications. Le syndrome a été décrit chez des enfants très jeunes, âgés de moins de 30 mois pour 28 cas publiés.

Ce nouveau syndrome est caractérisé par une succession d'ictères de type cholostatique, sans cause anatomique, qui évoluent par poussées et guérissent totalement. L'ictère s'accompagne toujours d'un prurit intense, et certains épisodes cholostatiques se traduisent seulement par le prurit. L'état général est légèrement altéré au moment de l'ictère. Le tableau biologique est schématiquement celui d'une cholostase. L'étude anatomo-pathologique montre une stase biliaire intra-canaliculaire et intra-cellulaire, avec des thrombi biliaires et une altération des microvillosités; mais il n'existe pas d'aspect ultrastructural véritablement spécifique. Comme le tableau clinique, les signes biologiques et histologiques disparaissent totalement à la fin de chaque épisode; on ne constate jamais d'évolution cirrhogène. Les complications sont dues essentiellement au syndrome de malabsorption passager, et évitées par la vitaminothérapie K et D. Il y a un rattrapage de la courbe du développement staturo-pondéral pendant les périodes de rémission.

En raison de cette bénignité, le diagnostic de cette maladie est important: il se discute surtout avec les anomalies des voies biliaires et avec les autres cholostases intra-hépatiques familiales mais progressives.

Le problème de la pathogénie reste encore entier. Les recherches actuelles s'orientent vers un trouble du métabolisme des sels biliaires, et expliquent l'intérêt thérapeutique de la cholestyramine.

Nous rapportons deux cas d'ictère cholostatique récidivant bénin. Le premier, de sexe féminin, présente sept ictères entre les âges de 6 ans et de 14 ans. Le second, de sexe masculin, présente quatre ictères jusqu'à l'âge de 26 mois. Dans les deux cas, le syndrome cholostatique est typique, avec un prurit

intense et des signes biologiques de cholostase, sans cause anatomique. L'examen anatomo-pathologique objective la stase biliaire avec l'altération des microvillosités canaliculaires. La maladie est très bien supportée par ces deux enfants, chez lesquels on remarque d'ailleurs une grande taille.

Le Président de la Thèse

Pr. JEUNE

Le Directeur de l'U.E.R. LYON-NORD

Professeur J.P. GARIN

Vu et Permis d'imprimer

LYON, le 8 Mai 1974

Le Premier Vice-Président
de l'Université CLAUDE BERNARD

Pr R. TOURAINE

B I B L I O G R A P H I E

1 - AAGENAES ϕ , VANDER HAGEN C.B. , REFSUM S . -

Hereditary Recurrent Intrahepatic Cholestasis from Birth.
Arch. Dis. Child., 1968, 43, 646.

2 - AAGENAES ϕ , SIGSTAD H., BJORN-HAMSEN R. -

Lymphoedema in Hereditary Recurrent Cholestasis from Birth.
Arch. Dis. Child., 1970, 45, 690/

3 - AAGENAES ϕ , SIGSTAD H., CUDERMAN W., KRIVIT W., SHARP W. -

Clinical and experimental relationship between liver and lymphatics and bile flow (abstract).
Pediat. Res., 1971, 5, 93.

4 - BALLOW M., MARGOLIS C.Z., SCHACHTEL B., HSIA Y.E. -

Progressive familial intrahepatic cholestasis.
Pediatrics, 1973, 51, 998.

5 - BEAUDOIN M., FELDMANN G., ERLINGER S., BENHAMOU J.P. -

Benign Recurrent Cholestasis.
Digestion, 1973, 9, 49.

6 - BERKOWITZ D., NADKARNI B.G. -

Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis associated with pregnancy (abstracts of papers).
Gastroent., 1967, 52, 1071.

7 - BIEMPICA L., GUSTEIN S., ARIAS I. -

Morphological and biochemical studies of benign recurrent cholestasis.
Gastroent., 1967, 52, 521.

8 - BRODERSEN R. TYGSTRUP N. -

Serum bilirubin studies in patients with intermittent intrahepatic cholestasis.
Gut., 1967, 8, 46.

9 - CLAYTON R.J., IBER F.L., RUEBNER B.H., Mac KUSICK V.A. -

Byler's disease : fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred.
Amer. J. Dis. Child., 1969, 117, 112.

10 - CONVERT M.J.P. -

Cholostase intra-hépatique récidivante banigne idiopathique. Syndrome de SUMMERSKILL à propos d'une observation.
Thèse, LYON, 1973.

11 - DARNIS F., MOSSE A., RICHARD A., ORCEL L., ONDEA P. -

Contribution à l'étude de la cholostase intrahépatique récidivante bénigne.
Arch. Mal. App. Dig., 1966, 55, 1107.

12 - DA SILVA, DE BRITO T. -

Benign recurrent intrahepatic cholestasis in two brothers. A clinical and electron microscopy study.
Ann. Int. Med., 1966, 65, 330.

13 - DE GROOTE J., GOUBEAU P., VANDENBROUCKE J. -

Ictère cholostatique récidivant.
Acta Gastro-Enterol. Belg., 1960, 23, 747.

14 - DICKSON E.R., FLECHTER J., SUMMERSKILL W.H.J. -

Ultrastructural changes of the liver in benign recurrent cholestasis.
Mayo Clin. Proc., 1965, 40, 288.

15 - DUBIN I.N., JOHNSON F.B. -

Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells = new clinico-pathologic entity with report of 12 cases.
Medicine, 1959, 33, 155.

16 - ERLINGER S., BEAUDOIN M., BENHAMOU J. -

Cholostase récurrente bénigne.
Ann. Med. Int., 1972, 123, 875.

17 - GOLDBERG P., HEXDRY E. -

Familial form of benign idiopathic recurrent cholestasis.
Arch. Intern. Med., 1967, 120, 556.

18 - GRAY O.P., SAUNDERS R.A. -

Familial intrahepatic cholestatic jaundice in infancy.
Arch. Dis. Child. 1966, 41, 320.

19 - HAAS P., LEIBETSEDER F., THURNER J. -

Leberautoantikoerper bei der benignen rezidivierenden intrahepatischen cholestase (TYGSTRUP-Syndrom).
Dtsch. Med. Wschr., 1972, 97, 1601.

20 - HECHT Y., GODEAU P., CAROLI J., CHEVREL B. -

Cholostase récurrente chez deux soeurs.
La Presse Médicale, 1968, 76, 2093.

21 - HOPWOOD D., READ A.E., WILLIAMS R. -

Ultrastructural findingsin idiopathic recurrent cholestasis.
Gut. 1972, 13, 986.

22 - ITOH S., SETA K. -

Benign recurrent intrahepatic obstructive jaundice (case report).
Acta Hepatosplen., 1968, 15, 227.

23 - JANSSENS G. -

Goedaardige recidiverende intrahepatische cholestase.
Acta Paediatrica Belgica, 1970, 24, 83.

24 - JUBERG R.C., HOLLAND-MORITZ R.M., HENLEY K.S., GONZALEZ C.F. -

Familial intrahepatic cholestasis with mental and growth retardation.
Pediatrics, 1966, 38, 819.

25 - KUHN H.A. -

Icterus durch intrahepatische cholestase bei Bruedern.
Acta Hepatosplen., 1962, 9, 229.

26 - LESSER P.B. -

Benign familial recurrent intrahepatic cholestasis.
American Journal of Digestive Diseases, 1973, 18, 259.

27 - LEVY V.G., CAROLI J., OPOLON P. -

Contribution à l'étude de la cholostase intrahépatique récidivante bénigne étudiée par la méthode de reconstruction de BUYSSENS.
La Presse Médicale, 1965, 73, 235.

28 - LINARELLI L.G., WILLIAMS C.N., PHILLIPS M.J. -

Byler's disease. Fatal intrahepatic cholestasis.
The J. of Pediatr., 1972, 81, 484.

29 - MARTONI L., SALVIOLI G.P. -

Considerazioni su di un caso di colostasi ricorrente.
Clin. Pediatr., 1967, 49, 551.

30 - MICHEL M. -

La cholostase intrahépatique récurrente bénigne.
Pédiatrie, 1969, 42, 107.

31 - OZSOYLU S. , KOCAK N. -

Benign recurrent intrahepatic cholestasis.
Clin. Pediatri., 1971, 10, 123.

32 - ROTOR A.B. , MANAHAN L., FLORENTIN A. -

Familial non hemolytic jaundice with direct van den Bergh reaction.
Acta med. Philippina, 1948, 5, 37.

33 - ROTTHAUWE H.W., BESELER W.D., KOWALESKI S. -

Benigne recurriende intrahepatische cholestase.
Klin. Wschr. 1969, 47, 140.

34 - RUYMANN F.B., TAKEUCHI A., BOYCE H.W. -

Idiopathic recurrent cholestasis.
Pediatrics, 1970, 45, 812.

35 - SCHAFFNER F., POPPER H. -

Morphologic studies of cholestasis.
Gastroenterology, 1959, 37, 565.

36 - SCHAFFNER F., POPPER H., PEREZ V. -

Changes in bile canaliculi produced by norethandrolone electron microscopic study of human and rat liver.
J. Lab. and Clin. Med., 1960, 56, 623.

37 - SCHAPIRO R.H., ISSELBACHER K.J. -

Benign recurrent intrahepatic cholestasis.
New England Journ. Med., 1963, 268, 708.

38 - SHARP H.L., KRIVIT W. -

Hereditary lymphoedema and obstructive jaundice.
The J. of Pediatr., 1971, 78, 491.

39 - SHARP H.L., MIRKIN B.L. -

Effects of phenobarbital on hyperbilirubinemia, bile acid metabolism and microsomal enzyme activity in chronic intrahepatic cholestasis of childhood.
The J. of Pediatr., 1972, 81, 116.

40 - SPIEGEL E.L., SCHUBERT W., PERRIN E., SCHIFF L. -

Benign recurrent intrahepatic cholestasis with response to cholestyramine.
Amer. J. Med., 1965, 39, 682.

41 - STARK H. -

Benign recurrent cholestasis in a child.
Pediatrics, 1968, 41, 636.

42 - STATHERS G., REED H., HIRST E. -

Idiopathic recurrent cholestasis.
Gastroenterology, 1967, 52, 536.

43 - STIEHL A., THALER M.M., ADMIRAND W.H. -

The effects of phenobarbital on bile salts and bilirubin in patients with intrahepatic and extrahepatic cholestasis.
New. Engl. J. Med., 1972, 286, 858.

44 - SUMMERSKILL W.H.J., WALSHE J.M.

Benign recurrent intrahepatic "obstructive" jaundice.
Lancet, 1959, 2, 686.

45 - SUMMERSKILL W.H.J. -

The syndrom of benign recurrent cholestasis.
Amer. Journ. Med., 1965, 38, 298.

46 - TYGSTRUP N. -

Intermittent possibly familial intrahepatic cholestasis jaundice.
Lancet, 1960, 1, 1171.

47 - TYGSTRUP N., JENSEN B. -

Intermittent intrahepatic cholestasis of unknown etiology in five young males from the Faroe Islands.
Acta Med. Scand., 1969, 185, 523.

48 - VACHON A., TETE R., BARTHE J., KRESSMANN P., RAFFIER A. -

L'ictère cholestatique bénin récidivant idiopathique. Syndrome de SUMMERSKILL.
Lyon Med., 1972, 227, 303.

49 - WILLIAMS R., CARTTER M.A., SHERLOK S., SCHEUER P.J., HILL K.R. -

Idiopathic recurrent cholestasis. A study of the fonctional and pathological lesions in four cases.
Quart. J. Med., 1964, 33, 387.

- oOo -

TABLE DES MATIERES

Pages

- INTRODUCTION 1

- RAPPEL HISTORIQUE..... 2

- OBSERVATIONS PERSONNELLES : - cas n° 1 : R... Bernadette..... 4
  - cas n° 2: D... Martial..... 4

- ETIOLOGIE :

I - Fréquence selon le sexe et l'âge de début..... 28

II - Le caractère familial du syndrome..... 29

III - Facteurs favorisants..... 30

IV - Les associations pathologiques..... 32

- LE SYNDROME CLINIQUE..... 34

I - Les poussées d'ictère..... 34

A - La phase préictérique..... 34

B - La phase ictérique..... 35

C - La disparition de l'ictère..... 35

II - L'évolution générale de la maladie..... 37

III - Complications..... 38

IV - Les "poussées évolutives anictériques"..... 39

V - Le pronostic..... 39

Pages

- LE SYNDROME BIOLOGIQUE..... 41

I - En période ictérique..... 41

A - Les signes de cholostase pure..... 41

B - Les signes biologiques négatifs..... 45

II - En période de rémission..... 45

III - Formes biologiques particulières..... 46

- LE SYNDROME ANATOMO-PATHOLOGIQUE..... 47

I - En période ictérique..... 47

A - La microscopie optique..... 48

B - La microscopie électronique..... 48

II - En période de rémission..... 49

III - Formes histologiques..... 50

- DIAGNOSTIC..... 52

. Diagnostic positif..... 52

. Diagnostic différentiel..... 52

I - Les ictères à bilirubine libre..... 53

II - Les ictères à bilirubine conjuguée ou mixte..... 54

1 - Ictères infectieux..... 54
2 - Ictères médicamenteux..... 55
3 - Ictères par anomalie anatomique des voies biliaires..... 55
4 - Ictères métaboliques de type cholostatique..... 56

- PATHOGENIE..... 60

I - Etude anatomo-pathologique..... 60

II - La physiopathologie du syndrome..... 61

III - Théorie immunologique..... 62

Pages

- TRAITEMENT..... 63

1 - Le drainage chirurgical du cholédoque..... 63
2 - Corticoïdes et A.C.T.H..... 64
3 - Le Phénobarbital..... 64
4 - La Cholestyramine..... 65

- RESUME..... 67

- BIBLIOGRAPHIE..... 69

- TABLE DES MATIERES..... 75

- oOo -

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (78) 74-33-47

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (78) 74-33-47